



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

***Estimulación en ápex ventricular derecho y***

***geometría ventricular izquierda***

Tesis doctoral presentada por

Dña. María José Molina Mora

Directores:

Dr. Don Fernando Cabrera Bueno

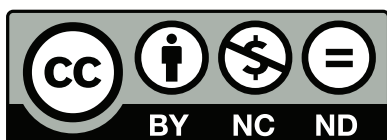
Dr. Don Javier Alzueta Rodríguez

Dr. Don Eduardo de Teresa Galván

Málaga 2014

AUTOR: María José Molina Mora

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer  
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de  
Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

# TESIS DOCTORAL

***“Estimulación en ápex ventricular derecho y***

***geometría ventricular izquierda”***

Tesis doctoral realizada en el Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga bajo la dirección de los doctores Cabrera Bueno, Alzueta Rodríguez y de Teresa Galván.

Dña. María José Molina Mora

Málaga, Enero de 2014







## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer su esfuerzo a las personas que han colaborado en la realización de este estudio. A todos ellos les dedico este trabajo.

Mi sincero agradecimiento a los Doctores Cabrera, Alzueta y de Teresa, cuyo ímpetu y trabajo han permitido la elaboración del presente estudio.

Al personal de la Unidad de Arritmias del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y a las enfermeras Gloria Millán y Alicia Guerrero de la Fundación IMABIS, por su ayuda y apoyo constante para completar la elaboración de este trabajo.

A mi familia y mis amigos, que siempre han confiado en que esta aventura llegaría a buen puerto.

## INDICE

1.	Introducción	9-28
1.1.	Evidencias sobre los efectos deletéreos de la estimulación	11-24
1.1.1.	Evidencias iniciales	11-12
1.1.2.	Pacientes con fibrilación auricular e implante de marcapasos tras ablación del nodo aurículo-ventricular	12-15
1.1.3.	Pacientes pediátricos	15-19
1.1.4.	Pacientes estimulados de forma aguda durante estudio electrofisiológico	19-20
1.1.5.	Estudios sobre el modo de estimulación	20-23
1.1.6.	Pacientes portadores de desfibrilador automático implantable	23-24
1.2.	Correlato con biomarcadores de insuficiencia cardiaca	24-26
1.3.	Bases fisiopatológicas y consecuencias de la asincronía en pacientes sin cardiopatía estructural	26-28
2.	Hipótesis/Objetivo	29-30
3.	Métodos	31-43
4.	Resultados	44-59
4.1.	Características basales	45-49
4.2.	Seguimiento	49-55
4.3.	Predictores basales de cambios en la geometría y función ventricular izquierda a largo plazo	56-59



5.	Discusión	60-79
5.1.	Efectos de la estimulación apical sobre la asincronía mecánica	61-64
5.2.	Efectos de la estimulación apical sobre la geometría y función ventricular izquierda	64-70
5.3.	Biomarcadores de insuficiencia cardíaca: NT-proBNP	70-72
5.4.	Repercusión clínica	72-78
5.5.	Limitaciones	78-79
6.	Conclusiones	80-81
7.	Bibliografía	82-105

## 1. INTRODUCCIÓN

Pese a las investigaciones realizadas en los últimos 20 años valorando sitios alternativos de estimulación, el ápex ventricular derecho continúa siendo uno de los sitios de elección en la estimulación ventricular permanente (1). Sin embargo, existen datos que sugieren un efecto deletéreo de la estimulación en el ápex sobre la función ventricular izquierda (2) y la morbilidad (3) de los pacientes tratados con marcapasos.

Existen evidencias documentadas de que la estimulación induce asincronía (4, 5), y que las diferencias locales derivadas de esta llevan a que se redistribuyan de forma desigual el trabajo mecánico, la perfusión miocárdica (2) y las demandas de oxígeno (6).

Las consecuencias hemodinámicas de la estimulación apical son la reducción de la eficiencia contráctil (6) y de la relajación (7). Por otra parte, se sabe que a nivel celular y molecular, con la estimulación ventricular se produce remodelado eléctrico, reducción de la expresión de proteínas de la homeostasis del calcio, desorganización mitocondrial, calcificaciones distróficas y disarray de las miofibrillas (8). A nivel tisular, estos cambios se expresan en forma de hipertrofia asimétrica y dilatación del ventrículo izquierdo (9).

La asincronía mecánica, el remodelado y los efectos hemodinámicos descritos hasta la actualidad podrían justificar parcialmente las consecuencias deletéreas de la estimulación, aunque el hecho de que la asincronía no conduzca de forma unívoca al desarrollo de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes sin cardiopatía estructural (10), no ha sido esclarecido aún.

## 1.1 Evidencias sobre los de efectos deletéreos de la estimulación

### 1.1.1. Evidencias iniciales

Treinta y cuatro años antes del primer implante de marcapasos intracavitario en humanos (11), el fisiólogo Carl Wiggers describió en perros el deterioro de la función ventricular izquierda con la estimulación ventricular derecha, destacando la necesidad de un patrón ordenado en la contracción para lograr el máximo efecto en la presión intraventricular (12).

No fue hasta la década de los 70 cuando se retomaron los estudios experimentales al respecto. Eber et al observaron que la estimulación en ápex de ventrículo izquierdo produce un patrón sistólico en “reloj de arena” en la ventriculografía (13). Miyazawa et al realizaron ventriculografías en perros estimulados en aurícula derecha, en tracto de salida de ventrículo derecho y en ápex de ventrículo izquierdo. La estimulación ventricular (tanto en ápex como en tracto de salida de ventrículo derecho) redujo el acortamiento fraccional, el volumen-latido y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, sin cambios en el volumen telesistólico. Sin embargo, mientras que la estimulación en el tracto de salida redujo el acortamiento de forma homogénea entre los distintos segmentos, la estimulación apical redujo el acortamiento en el eje ápico-anterior y lo incrementó en el posterior (contracción en forma de “reloj de arena”). Se postuló entonces la potencial relación de la asincronía con la reducción de la “performance” miocárdica (14).

En 1998 van Oosterhout et al (9) caracterizaron los cambios morfológicos producidos en el miocardio canino tras estimulación durante 6 meses, evidenciando hipertrofia asimétrica de las regiones activadas más tardíamente, y dilatación del

ventrículo izquierdo. Los estudios en animales realizados en los años siguientes ofrecieron resultados concordantes con los previamente expuestos.

Posteriormente Tse et al mostraron mediante gammagrafía de perfusión miocárdica que la estimulación induce defectos de perfusión en ausencia de enfermedad coronaria, y estos defectos se asociaron con la aparición de alteraciones de la contractilidad apical y con deterioro de la función ventricular (2).

En los años sucesivos, los hallazgos proceden fundamentalmente de las fuentes expuestas a continuación y que incluyen a:

- Pacientes con fibrilación auricular e implante de marcapasos tras ablación del nodo aurículo-ventricular
- Pacientes pediátricos
- Paciente estimulados de forma aguda durante estudio electrofisiológico
- Estudios para seleccionar el modo de estimulación
- Pacientes portadores de desfibrilador automático implantable

#### **1.1.2 Pacientes con fibrilación auricular e implante de marcapasos tras ablación del nodo aurículo-ventricular**

En el estudio Ablate and Pace se incluyeron 156 pacientes con fibrilación auricular a los que se realizó ablación del nodo aurículo-ventricular e implante de marcapasos en ápex. Tras seguimiento a 1 año, mejoraron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la calidad de vida. La mortalidad fue del 15% y se relacionó con la presencia de disfunción ventricular basal, definida como una fracción de eyección menor del 45% (15).

En un estudio observacional se realizó seguimiento a 44 pacientes a los que se había realizado ablación del nodo auriculo-ventricular e implante de marcapasos por fibrilación auricular de difícil control e insuficiencia cardiaca. El 45% de los pacientes incluidos en este trabajo presentaban enfermedad coronaria, y la fracción de eyección (FE) media basal fue del 34%. Un mes tras el implante se cuantificó la FE, y se realizó seguimiento clínico durante 17 meses. En términos globales, mejoraron la fracción de eyección y la capacidad de esfuerzo. Sin embargo, 9 pacientes fallecieron por causa cardiovascular en seguimiento, siendo predictores de mortalidad la fracción de eyección basal <30%, la presencia de regurgitación mitral significativa y la ausencia de mejoría de la FE en el primer mes (16). El mismo grupo de investigadores realizó posteriormente un estudio hemodinámico antes e inmediatamente después de la ablación del nodo e inicio de la estimulación en 30 pacientes, evidenciándose en esta serie un incremento de la cuantía de regurgitación mitral con la estimulación (17).

En 2001 se publicaron los resultados de un estudio de mayor tamaño muestral, que incluyó a 350 pacientes, el 35% de ellos con FE <30%, comparándose con controles en fibrilación auricular a los que no se realizó ablación ni implante. Tras un seguimiento de 36 meses, la mortalidad fue superior a la esperada (78 pacientes), siendo predictores de mortalidad el antecedente de infarto, de insuficiencia cardiaca o la necesidad de tratamiento farmacológico tras la ablación. Sin embargo, en los pacientes sin cardiopatía estructural a los que se realizó ablación de nodo e implante de marcapasos, la supervivencia fue similar a la de los controles (18).

Un estudio observacional con cuantificación de parámetros ecocardiográficos de asincronía en 55 pacientes con fibrilación auricular sin cardiopatía estructural a los

que se realizó ablación del nodo e implante de marcapasos, mostró tras un seguimiento superior a 3 años el desarrollo de asincronía en el 49% de los pacientes, asociándose con empeoramiento de la función ventricular, dilatación ventricular y deterioro clínico en términos de grado funcional (10).

Posteriormente se publicaron los resultados en 213 pacientes, el 23% de ellos con antecedente de insuficiencia cardiaca (siendo la FE media en este grupo del 46%), seguidos durante 6 años. La estimulación empeoró el grado funcional en el 23% de los pacientes con insuficiencia cardiaca preexistente, se produjo insuficiencia cardiaca de novo en el 13% de los pacientes sin antecedente previo, y la mortalidad fue del 16%. En esta serie, la edad fue el único predictor independiente de insuficiencia cardiaca de novo, y la edad y el antecedente de enfermedad coronaria resultaron los predictores de mortalidad (19).

Los estudios que han comparado la estimulación en ápex con la estimulación en tracto de salida de ventrículo derecho o en septo tras ablación del nodo en pacientes con fibrilación auricular han ofrecido datos dispares. Bourke et al evaluaron los efectos de la estimulación en ápex versus tracto de salida de ventrículo derecho en 20 pacientes sin antecedente de insuficiencia cardiaca con asignación no aleatorizada y seguimiento a 6 y 23 semanas, evaluando la función ventricular izquierda mediante ventriculografía isotópica. Se produjo en ambos grupos un grado de deterioro similar en la función sistólica y diastólica, sin diferencias significativas (20). Sin embargo, Tse et al aleatorizaron 24 pacientes sin cardiopatía estructural y con fibrilación auricular lenta (sin precisar ablación) a estimulación apical vs septal. Tras un seguimiento de 24

meses, los pacientes con estimulación en ápex presentaron peor fracción de eyección y capacidad de esfuerzo en el test de 6 minutos (21).

En 2005 se publicaron los resultados del estudio PAVE, que incluyó 184 pacientes con un diseño aleatorizado y prospectivo, comparando la estimulación biventricular con la apical tras ablación del nodo. Destaca el hecho de que la fracción de eyección media en la inclusión fue del 46%. Tras seguimiento a 6 meses, los pacientes que recibieron estimulación biventricular presentaron mejor fracción de eyección y capacidad de esfuerzo en el test de los 6 min, tanto comparándose con su situación basal como respecto a los pacientes estimulados en ápex. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad, y además en el análisis por subgrupos pre-especificado la estimulación biventricular únicamente aportó beneficios en la capacidad funcional entre pacientes con fracción de eyección basal <45% o grado funcional basal NYHA >II (22).

En el ensayo clínico OPSITE se incluyeron 56 pacientes (con función ventricular conservada y con disfunción ventricular) con fibrilación auricular tras ablación del nodo, aleatorizando en diseño cruzado a estimulación en ventrículo derecho, izquierdo o biventricular. Se analizaron el grado funcional, parámetros de calidad de vida y capacidad de esfuerzo. Tras 3 meses de seguimiento, todos los modos de estimulación mejoraron la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida respecto a la situación basal (23).

### **1.1.3 Pacientes pediátricos**

El ápex de ventrículo derecho es el sitio de estimulación de elección en pacientes pediátricos. Dado que el tiempo de exposición a la estimulación en estos



pacientes es más prolongado, la población pediátrica ha aportado información de especial relevancia.

Karpawich et al compararon los efectos hemodinámicos de la estimulación atrial, septal y apical de forma aguda (15 minutos a 150 latidos por minuto) en 22 pacientes sin cardiopatía estructural, evidenciándose una reducción significativa de la  $dP/dt$ , de la velocidad máxima de acortamiento ( $V_{max}$ ) y de la  $V_{pm}$  (valor máximo de la relación  $dP/dt$  a la presión máxima desarrollada) y un incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo con la estimulación apical (24).

Posteriormente el mismo grupo de investigación valoró mediante biopsia endomiocárdica los cambios histológicos producidos tras 5 años de estimulación apical en 14 pacientes con bloqueo auriculoventricular congénito sin cardiopatía estructural. Se observó desarrollo de hipertrofia de las miofibrillas y aparición de grados variables de alteraciones celulares e intercelulares: vacuolización intracelular, cambios morfológicos mitocondriales, fibrosis intersticial, depósitos grasos y esclerosis endocárdica (25).

Otro estudio comparó parámetros de función ventricular en 24 pacientes pediátricos con función sistólica inicialmente conservada, estimulados durante una media de 10 años frente a controles sanos. El cambio de área fraccional, el índice de funcionamiento miocárdico y los parámetros de función diastólica fueron significativamente peores en los pacientes estimulados, correlacionándose el cambio de área fraccional negativamente con la anchura del QRS estimulado y la edad al implante (26).

En 24 pacientes jóvenes estimulados durante una media de 10 años por bloqueo auriculo-ventricular completo congénito sin cardiopatía estructural se evidenció empeoramiento en los parámetros ecocardiográficos de asincronía, dilatación e hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo, reducción del gasto cardiaco y disminución de la capacidad de esfuerzo (5).

En el año 2006 se publicó un trabajo que aportó nueva información muy relevante sobre el bloqueo congénito. Hasta entonces generalmente se asumía como bloqueo auriculo-ventricular congénito todo aquel que se diagnosticaba a edades tempranas. Este estudio relacionó el pronóstico del bloqueo congénito con la presencia de anticuerpos maternos. Se incluyeron 111 pacientes con bloqueo auriculo-ventricular congénito en ausencia de cardiopatía estructural significativa, recibiendo 105 de ellos implante de marcapasos definitivo. Se analizó el estatus materno de anticuerpos anti-SSB/La y SSA/Ro, y se valoró la evolución clínica y de la función ventricular tras una media de 9 años de seguimiento. La totalidad de pacientes en cuyas madres no se detectaron anticuerpos presentaron función ventricular izquierda normal al finalizar el estudio (55 pacientes). Sin embargo, 16 de los 56 pacientes cuyas madres fueron seropositivas, desarrollaron miocardiopatía dilatada, falleciendo 6 de ellos en seguimiento. Por tanto el deterioro de la función ventricular en estos pacientes podría tener un sustrato inflamatorio, y se postula que el bloqueo completo en la edad pediátrica forma parte de patologías con curso y pronóstico diferentes en función del estatus inmune materno (27).

Pese a este hallazgo prosiguieron realizándose trabajos en los que se valoraba la función ventricular tras estimulación, sin determinar el estado serológico materno.

El 29% de los integrantes de una serie de 45 niños desarrolló disfunción ventricular en 5 años de seguimiento, siendo mayor el riesgo de deterioro en aquellos con mayor frecuencia cardiaca, mejor función ventricular basal y QRS nativo más estrecho, en edades más tempranas de inicio de la estimulación y en casos de estimulación epicárdica (28). También se ha relacionado el desarrollo de disfunción ventricular con un mayor porcentaje de estimulación ventricular (29), con el intervalo QT basal (30) y con el desarrollo de asincronía mecánica (31).

En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 63 niños con bloqueo auriculoventricular completo congénito aislado y estimulación septal o apical, tras un seguimiento medio de 10 años el 6% de los pacientes desarrolló disfunción ventricular izquierda. Únicamente se dispuso de información serológica en el 47% de la muestra, sin encontrarse relación significativa entre la seropositividad y el deterioro de la función ventricular, aunque es destacable que en 3 de los 4 pacientes que desarrollaron disfunción ventricular izquierda el título fuera positivo, y en el restante no estuviera disponible. La anchura del QRS estimulado se correlacionó negativamente con la función ventricular en seguimiento, y los pacientes con estimulación septal presentaron menor deterioro de la misma (32).

En el año 2010 se publicaron los resultados de un estudio que retomaba el papel del sustrato autoinmune en el desarrollo de la disfunción ventricular. Se incluyeron 103 pacientes jóvenes portadores de marcapasos por bloqueo congénito aislado, con una media de seguimiento de 19 años y empleando como controles población de similar edad y sexo del condado de Olmstead. Se valoró el desarrollo de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda y mortalidad en seguimiento en

función del estatus serológico de anticuerpos antinucleares (ANA). No se produjo deterioro significativo de la función ventricular izquierda en seguimiento en los pacientes con ANA negativo, mientras que lo hizo de forma significativa en los pacientes con ANA positivos, siendo la supervivencia libre de insuficiencia cardiaca de los pacientes seronegativos similar a la de la población control (33).

La búsqueda del lugar de estimulación óptimo en la edad pediátrica ha aportado también información relevante respecto a los efectos de la estimulación en ápex de ventrículo derecho. De forma aguda en niños sin cardiopatía a los que se realizó estimulación apical, en tracto de salida de ventrículo derecho y en ventrículo izquierdo, se indujo asincronía mecánica en las tres formas de estimulación, sin detectarse repercusión sobre parámetros hemodinámicos ni sobre la función ventricular (34). El mismo grupo halló resultados congruentes comparando en similar contexto los efectos agudos de la estimulación apical con la estimulación en tracto de salida del ventrículo derecho (35). Sin embargo múltiples estudios observacionales no aleatorizados han postulado en los últimos años la superioridad en términos de asincronía y función ventricular tanto de forma aguda (36) como a medio plazo (37-39) de la estimulación ventricular izquierda, aunque esta superioridad en ausencia de cardiopatía estructural está aún por definir.

#### **1.1.4 Pacientes estimulados de forma aguda durante estudio electrofisiológico**

Además de los trabajos realizados durante estudios electrofisiológicos ya descritos en los epígrafes anteriores, se han realizado numerosas publicaciones con

esta metodología para comparar los efectos agudos de la estimulación en distintos lugares.

Al comparar durante la realización de estudio electrofisiológico los efectos de la estimulación en aurícula derecha, ápex de ventrículo derecho, pared libre de ventrículo derecho, septo, en ventrículo izquierdo y biventricular en un grupo de 31 pacientes con fracción de eyección heterogénea, la estimulación en ventrículo derecho (ápex, septo y pared libre) redujo el gasto cardíaco, el volumen-latido, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y la función diastólica tanto en el grupo de pacientes con fracción de eyección superior al 40% como en los pacientes con disfunción ventricular (40).

En 14 pacientes sin cardiopatía estructural, la estimulación temporal en ápex indujo asincronía sistólica en el ventrículo izquierdo, sin empeorar la diastólica (41). La inducción de asincronía por la estimulación apical temporal se ha constatado en posteriores estudios de similar diseño (42, 43), considerándose el lugar de estimulación con mayor capacidad para inducirla (44, 45), aunque este hallazgo no se ha reproducido uniformemente, existiendo resultados en portadores de marcapasos definitivo en ápex y tracto de salida de ventrículo derecho que muestran similar grado de asincronía entre ambos sitios de estimulación (46).

#### **1.1.5 Estudios sobre el modo de estimulación**

En la década de los 90 y comienzos de la siguiente, numerosos estudios se centraron en comparar los efectos de la estimulación unicameral ventricular con la

bicameral. Los resultados de estudios iniciales revelaban mejores resultados de la estimulación bicameral respecto a mortalidad, insuficiencia cardiaca e ictus (47). Sin embargo el CTOPP (Canadian Trial of Physiologic Pacing) que incluyó más de 2000 pacientes no halló diferencias significativas entre ambos modos de estimulación (48).

Poco tiempo después, el estudio MOST incluyó 2010 pacientes con disfunción sinusal, asignándolos de forma aleatorizada a estimulación ventricular o aurículo-ventricular con una frecuencia mínima de 60 y máxima de seguimiento de 120 latidos por minuto. El objetivo principal del estudio fue valorar la diferencia en la supervivencia libre de ictus, y los objetivos secundarios las diferencias en aparición de fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y la calidad de vida entre ambos grupos tras una media de seguimiento cercana a 3 años. No existieron diferencias significativas respecto a la supervivencia libre de ictus, aunque la estimulación secuencial aurículo-ventricular ofreció mejores resultados en los objetivos secundarios (49). El hecho de que preservar la sincronía aurículo-ventricular no confiriese una clara ventaja de supervivencia, llevó a profundizar en estos resultados, evidenciándose que los pacientes en modo DDD fueron los que recibieron un mayor porcentaje de estimulación ventricular (50), y que este, junto con la anchura del QRS estimulado, (3, 50-52) son potentes predictores de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca tanto en modo VVI como DDD. El ensayo UKPACE, con un tamaño muestral similar al MOST, aleatorizó pacientes mayores de 70 años con bloqueo aurículo-ventricular de alto grado a implante de marcapasos monocameral o bicameral, presentando ambos grupos un elevado porcentaje de estimulación ventricular. Tras 5 años de seguimiento no existieron diferencias significativas en la mortalidad, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, ictus ni embolismo sistémico entre ambos grupos (53).

A la luz de estos resultados, las investigaciones se centraron en valorar los efectos de minimizar la estimulación ventricular. El mismo grupo de investigadores que realizó el estudio MOST llevó a cabo el SAVE PACE, un ensayo clínico aleatorizado en 1065 pacientes con disfunción sinusal y conducción AV preservada, sin excluir pacientes con cardiopatía estructural. Se compararon los efectos de la estimulación DDD convencional con la estimulación DDD con histéresis aurículo-ventricular que permite minimizar el porcentaje de estimulación ventricular. En el grupo DDD convencional el porcentaje de estimulación ventricular fue del 99%, y del 9.1% en el grupo DDD con histéresis auriculo-ventricular. La estimulación DDD con histéresis AV obtuvo tras un seguimiento medio de 1.7 años menores tasas de fibrilación auricular persistente, sin mostrar diferencias en relación a hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. La mortalidad fue similar en ambos grupos, aunque este no fue un objetivo pre-especificado del estudio (54). Poco tiempo después se publicaron los resultados de un registro de más de 8000 pacientes con disfunción sinusal y estimulación AAI o DDD sin excluir pacientes con cardiopatía estructural y con un seguimiento de 12 años. Este trabajo si halló una menor mortalidad global en los pacientes estimulados en modo AAI, aunque estas diferencias desaparecieron al estratificar según antecedente de fibrilación o flutter auricular (55).

Con ecocardiografía doppler tisular y tridimensional se ha objetivado que tras 1 año de estimulación, el modo DDD induce mayor asincronía que el AAI, así como caída de la fracción de eyección respecto a la basal, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en seguimiento, ni en el grado funcional (56). Tampoco se han hallado diferencias en la actividad simpática e inervación cardiaca en

estudios de medicina nuclear con yodo-123 metayodobencilguanidina al minimizar la estimulación ventricular (57).

#### **1.1.6 Pacientes portadores de desfibrilador automático implantable**

Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) iniciales eran dispositivos monocamerales, y la programación antibradicardia se realizaba habitualmente por debajo de la frecuencia intrínseca del paciente para evitar los efectos de la estimulación ventricular y ahorrar batería. Antes del advenimiento de la terapia de resincronización cardíaca, en muchos de estos pacientes no llegaba a ser posible administrar dosis adecuadas de fármacos cronotrope-negativos ya que la bradicardización secundaria a los mismos aumentaba el porcentaje de estimulación ventricular, hecho que en el estudio MADIT II se relacionó con el desarrollo de insuficiencia cardíaca (58) y mayor incidencia de arritmias ventriculares tratadas por el dispositivo (59).

Al surgir los dispositivos bicamerales, se planteó la posibilidad de emplearlos en estos pacientes de tal modo que pudiese optimizarse su tratamiento médico y esperando un beneficio en la morbimortalidad al preservar la sincronía auriculoventricular con la estimulación DDD. Bajo esta hipótesis se realizó el estudio DAVID, que aleatorizó 506 pacientes con fracción de eyección menor al 40%, indicación de DAI y ausencia de indicación de estimulación, a estimulación VVI a 40 latidos por minuto o DDDR a 70 latidos por minuto. El objetivo combinado del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización o la muerte, con un resultado desfavorable de la estimulación DDDR a 70 latidos por minuto (60). Un



análisis ulterior trató de esclarecer la relación de estos resultados con el porcentaje de estimulación ventricular, encontrando en los pacientes del grupo DDD con bajo porcentaje de estimulación ventricular (<40%) un pronóstico similar al del grupo VVI, sugiriéndose una asociación causal entre la estimulación ventricular y el objetivo combinado de insuficiencia cardíaca y mortalidad (61). Se observó también al estratificar a los pacientes en función de su QRS basal, que el efecto deletéreo fue aún mayor en los pacientes con QRS basal mayor de 110 milisegundos (62), y que aunque los pacientes presentaran indicaciones “blandas” de estimulación como la bradicardia sinusal o bloqueo AV de primer grado, la estimulación DDD tampoco ofrecía ventajas pronósticas respecto a la VVI (63).

Trabajos posteriores que compararon la estimulación DDDR entre 60-130 latidos con histéresis auriculo-ventricular o la estimulación AAI a 70 latidos por minuto frente a la estimulación VVI a 40, hallaron resultados equivalentes entre dichos modos en términos de mortalidad e insuficiencia cardíaca (64, 65).

## **1.2 Correlato con biomarcadores de insuficiencia cardíaca**

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una neurohormona peptídica compuesta por 32 aminoácidos, sintetizada y liberada fundamentalmente por el miocardio ventricular ante la sobrecarga de presión o de volumen. Sintetizado inicialmente como prohormona (proBNP), es posteriormente escindido en dos fragmentos: uno con actividad biológica conocida (BNP) y un fragmento amino-terminal inactivo (NT-proBNP). Ambos pueden ser cuantificados en sangre periférica (66). Diversas condiciones fisiológicas o patológicas, independientes del estrés miocárdico, pueden

alterar los niveles de péptidos natriuréticos. La edad avanzada, el sexo femenino y la enfermedad renal son algunas de las situaciones en que aumentan sus niveles, tendiendo a disminuir en pacientes obesos (67). Sus efectos biológicos se ejercen mediante su interacción con receptores de membrana acoplados a guanosín monofosfato cíclico, y consisten fundamentalmente en estimular la natriuresis y la vasodilatación e inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona y la actividad simpática (66). Tanto BNP como NT-proBNP tienen un papel bien establecido en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca, empleándose como punto de corte un valor < 300 pg/ml de NT-proBNP para descartar insuficiencia cardíaca (68).

La estimulación experimental suprafisiológica en modelos de insuficiencia cardíaca en cerdos ha mostrado un incremento de la expresión de ácido ribonucleico mensajero del BNP en el sitio de estimulación (69).

En pacientes con disfunción ventricular, la estimulación apical ha demostrado elevar los niveles de NT-proBNP de forma significativa frente a la biventricular (70). En pacientes sin cardiopatía estructural, un trabajo que comparó la capacidad funcional en los distintos modos de estimulación, aunque sin valorar el porcentaje de estimulación ventricular en cada grupo, el modo AAI obtuvo los menores niveles de BNP, la DDD intermedios y la VVI los niveles más elevados (71). En pacientes portadores de marcapasos bicameral, los niveles de BNP se han correlacionado en estudios transversales de forma positiva con el porcentaje de estimulación ventricular, el índice de Tei del ventrículo izquierdo (72) y la asincronía mecánica (73). Sin embargo en 28 pacientes con disfunción sinusal y función sistólica conservada y estimulación AAIR versus DDDR, no se produjo cambio significativo en los niveles plasmáticos de

BNP tras 6 meses de seguimiento (74). En la misma línea, un estudio prospectivo en 60 pacientes con disfunción sinusal sin cardiopatía estructural que recibieron marcapasos bicameral en modo AAI o DDD, la estimulación DDD produjo mayor asincronía sin repercusión sobre la fracción de eyección ni los niveles de NT-BNP. Si bien el seguimiento fue corto (2-4 meses), y no consta el porcentaje de estimulación ventricular, los autores señalan que probablemente en los pacientes sin cardiopatía estructural, la determinación de péptidos natriuréticos tenga un valor clínico limitado (75).

### **1.3 Bases fisiopatológicas y consecuencias de la asincronía en pacientes sin cardiopatía estructural**

El funcionamiento cardíaco depende de que los fenómenos mecánicos sean adecuadamente temporizados eléctricamente. Este acoplamiento electromecánico debe producirse a varios niveles: auricular, aurículo-ventricular y ventricular.

En la estimulación apical, la activación comienza en el septo interventricular, mientras que a nivel posterior y posterolateral basal lo hace más de 100 milisegundos más tarde debido a la lenta progresión del frente de despolarización a través de las células miocárdicas en lugar de hacerlo a través de las fibras de Purkinje. Este retraso intraventricular se expresa electrocardiográficamente como ensanchamiento del QRS (76). La estimulación apical induce asincronía mecánica en pacientes sin cardiopatía estructural (5, 73, 77) en aproximadamente el 50% de los casos (10, 78-79). Las diferencias locales derivadas de la asincronía llevan a que se redistribuyan el trabajo mecánico, la perfusión miocárdica (2) y las demandas de oxígeno (6). Las

consecuencias hemodinámicas de la estimulación apical serán una reducción de la eficiencia contráctil (6) y de la relajación (7). Además se inducirá remodelado ventricular que produce deterioro de parámetros de función ventricular izquierda como la fracción de eyección, que se ve reducida de forma estadísticamente significativa a medio plazo en la mayor parte de trabajos publicados acerca de pacientes adultos sin cardiopatía estructural (10, 73, 79-81), aunque este hallazgo no se reproduce de forma unánime (72, 82). Asimismo se produce deterioro de la función ventricular izquierda expresada de forma global con el incremento del índice de Tei izquierdo (72, 73).

Entre los pacientes portadores de marcapasos en ápex sin cardiopatía estructural la aparición de insuficiencia cardíaca de novo oscila entre el 25% al año y medio (82) y el 58% en seguimiento a 3 años (52) según distintas series, incrementando la mortalidad en estos pacientes (3). Por otra parte, la aparición de insuficiencia cardíaca se ha correlacionado con la asincronía mecánica (10) y con su expresión electrocardiográfica: la anchura del QRS (52, 82). Sin embargo, el hecho de que no exista una correspondencia unívoca entre la asincronía y el desarrollo de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes sin cardiopatía estructural (10), no ha sido esclarecido aún.

Basándose en los hallazgos previamente descritos, se han publicado en los últimos cuatro años estudios que comparan en pacientes sin cardiopatía estructural la estimulación en ápex de ventrículo derecho con la estimulación biventricular.

En el estudio PACE se asignaron de forma aleatoria a estimulación apical versus biventricular a 177 pacientes sin cardiopatía estructural. Tras 1 año de seguimiento en

el que ambos grupos alcanzaron un porcentaje de estimulación ventricular cercano al 100%, entre los pacientes que recibieron estimulación apical, la fracción de eyección fue significativamente menor e incrementó el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. Sin embargo no existieron diferencias significativas en términos clínicos: test de 6 minutos, calidad de vida y reingresos por insuficiencia cardíaca (83). Al ampliar el seguimiento a 2 años se obtuvieron resultados similares a los previos (84).

Albertsen et al aleatorizaron 50 pacientes en un estudio de diseño similar. Se valoraron parámetros de asincronía, NT-proBNP, parámetros de geometría y función ventricular y variables clínicas: test de 6 minutos y grado funcional NYHA. Tras 3 años de seguimiento, el grupo de estimulación apical presentó remodelado, incremento de los parámetros de asincronía y deterioro de la fracción de eyección. Estos cambios no obtuvieron repercusión clínica ni incremento significativo del NT-proBNP (85).

El estudio PREVENT-HF (86) incluyó 108 pacientes sin antecedente de insuficiencia cardíaca, algunos de ellos con cardiopatía estructural, aleatorizados a estimulación apical versus biventricular con alto porcentaje de estimulación esperado. Tras 1 año de seguimiento se valoraron los cambios en los volúmenes del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección, la cuantía de regurgitación mitral y la presencia de eventos clínicos: insuficiencia cardíaca e ingresos por causa cardiovascular, sin hallarse diferencias significativas entre ambos grupos.

De este modo, aunque existen evidencias acerca de los efectos deletéreos de la estimulación apical de ventrículo derecho en pacientes sin cardiopatía estructural en términos de geometría y función ventricular, no se ha constatado un claro beneficio clínico de preservar la sincronía en estos pacientes.

## **2. HIPÓTESIS/OBJETIVO**

La estimulación ventricular derecha permanente no produce cambios significativos en la geometría y función ventricular de los pacientes que puedan inducir o precipitar la aparición de insuficiencia cardiaca en pacientes con función ventricular conservada, detectable precozmente mediante la alteración de parámetros bioquímicos.

### **Objetivo principal**

Demostrar que los pacientes con función sistólica de ventrículo izquierdo conservada no desarrollan cambios relevantes de la misma tras estimulación permanente en ápex de ventrículo derecho a largo plazo.

### **Objetivos secundarios**

- Deterioro del grado funcional NYHA, morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Comparar la concentración plasmática de NT-proBNP basalmente y en el seguimiento.
- Correlacionar los cambios producidos en los parámetros ecocardiográficos con la concentración plasmática de NT-proBNP.

## 3. MÉTODOS



Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, con el fin de evaluar los cambios en los parámetros ecocardiográficos de geometría y de función ventricular y la concentración plasmática de NT-proBNP en una muestra de pacientes consecutivos sometidos a estimulación definitiva en ápex ventricular derecho con elevado porcentaje de estimulación ventricular (>90%). Se realizó seguimiento clínico, analítico y ecocardiográfico a 36 meses (figura 1).



Figura 1. Protocolo del estudio

Los pacientes seleccionados hubieron de satisfacer la totalidad de los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

Criterios de inclusión:

- a) Indicación de estimulación de acuerdo a las guías ACC/AHA/HRS (87, 88).
- b) Porcentaje esperado de estimulación ventricular mayor al 90%.
- c) Fracción de eyección mayor al 55%.
- d) Paciente que ha otorgado su consentimiento informado por escrito.
- e) Mayor de 18 años.

Criterios de exclusión:

- a) Ecocardiograma-Doppler de calidad insuficiente para una valoración correcta de las variables a analizar.
- b) FA permanente en el momento del implante.
- c) Enfermedad valvular significativa.
- d) Hipertrofia ventricular severa.
- e) Miocardiopatía restrictiva.
- f) Pericarditis constrictiva.
- g) Pacientes que no puedan acudir a las visitas de seguimiento establecidas.

La inclusión de pacientes se realizó en las primeras 24 horas tras el implante, registrando las variables demográficas (edad, sexo, peso, talla, índice masa corporal, superficie corporal), epidemiológicas (factores de riesgo cardiovascular), clínicas

(presión arterial, frecuencia cardiaca, clase funcional según la NYHA), electrocardiográficas (anchura del QRS en ms), analíticas (función renal, niveles de NT-proBNP) y se realizó un ecocardiograma transtorácico. Tras 36 meses de la inclusión se programó una nueva visita, determinando las mismas variables descritas.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

### **Ecocardiograma**

Se realizó con un ecocardiógrafo Micromax (Sonosite) equipado con sistema de almacenamiento de imagen digital, y Doppler-tisular (DTI). Todos los registros fueron almacenados en formato DICOM sobre soporte DVD-R/CD-R. Los registros fueron realizados y valorados por un único operador. Se reanalizaron parámetros en una muestra aleatoria, obteniéndose adecuadas correlaciones tanto en la fracción de eyección ( $r=0,94$ ) como en el índice de Pitzalis ( $r=0,90$ ).

En el registro basal y del seguimiento se valoraron:

#### **1. Variables ecocardiográficas generales.**

Ventrículo izquierdo:

- a. Diámetros/volúmenes ventriculares sistólico y diastólico.
- b. Fracción de eyección (Simpson), volumen latido, gasto e índice cardiaco.
- c. Grosor parietal
- d. Índices de esfericidad sistólica y diastólica: se calcularon como la relación entre el volumen telediastólico o telesistólico y el volumen de una esfera con el

diámetro del eje largo telediastólico o telesistólico respectivamente, obtenidos en la proyección apical cuatro cámaras (89, 90) (figura 2).

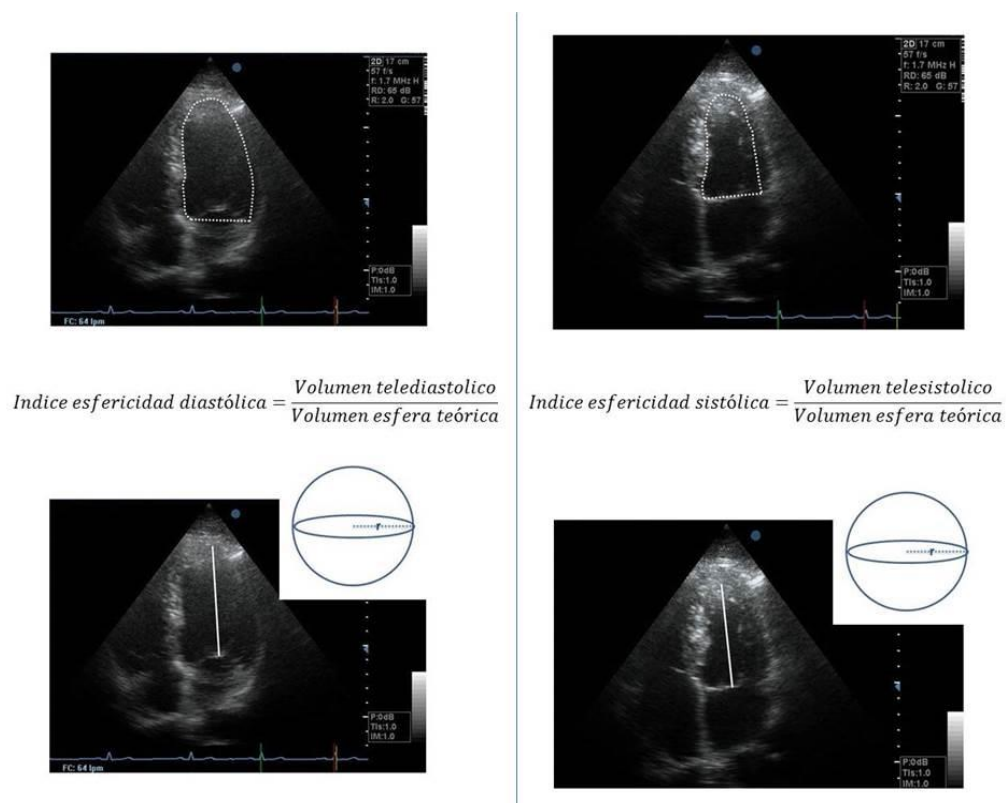


Figura 2. Índices de esfericidad diastólica y sistólica

- e. Índice de Tei: El índice de funcionamiento miocárdico o índice de Tei es un parámetro de función sistólica y diastólica relativamente independiente de las condiciones de carga. Se calcula como la proporción entre el tiempo de actividad isovolumétrica (contracción y relajación) y el tiempo total de eyección (91) (figura 3).

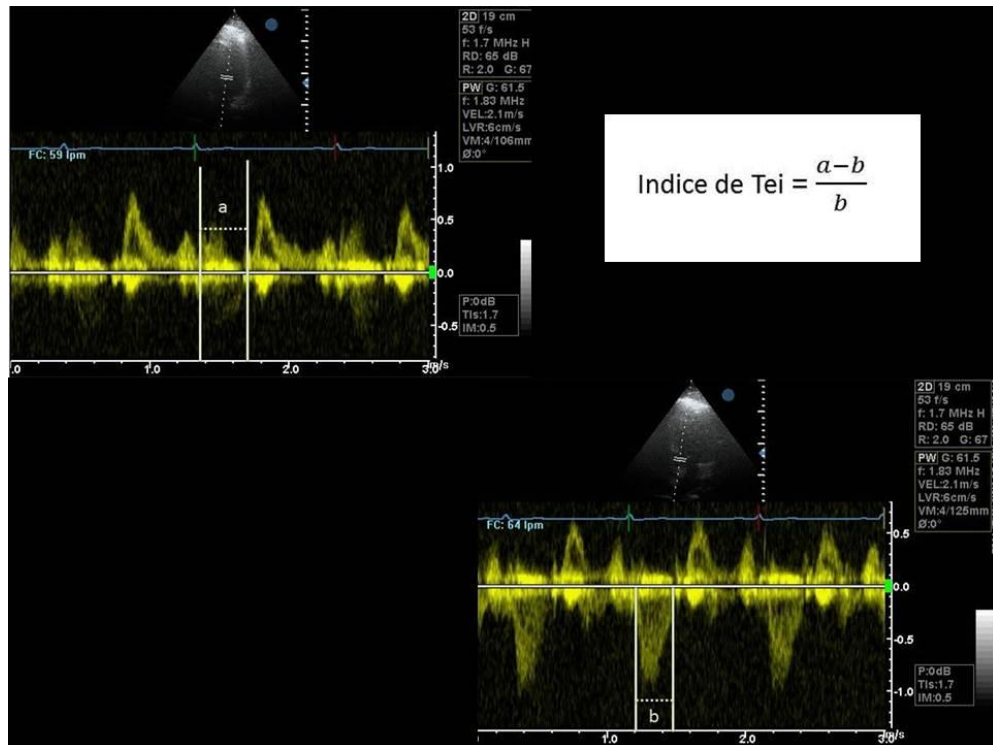


Figura 3. Índice de Tei izquierdo

Válvula mitral:

- f. Regurgitación (área/volumen regurgitante)
- g.  $dp/dt$
- h. Llenado mitral, relación de velocidades onda E/A, relación de velocidades ondas E/e'.

Otros:

- i. PAP sistólica.
- j. Cavidades derechas.
- k. Aurícula izquierda.
- l. Índice de Tei derecho (92)
- m. Velocidad sistólica máxima del anillo tricuspídeo
- n. Otras alteraciones valvulares coexistentes.

## 2. Variables ecocardiográficas específicas de asincronía.

- o. Asincronía aurículo-ventricular: Relación entre el tiempo de llenado mitral y la longitud del ciclo cardiaco. Se considera que existe asincronía auriculo-ventricular cuando el valor es inferior al 40% (93) (figura 4).

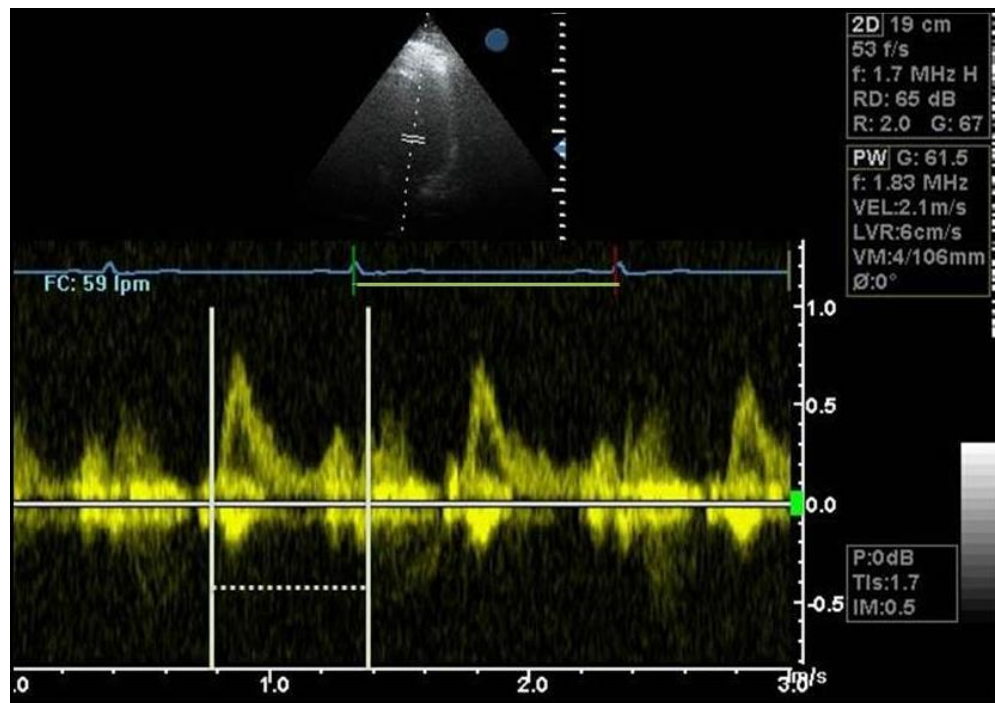


Figura 4. Asincronía aurículo-ventricular:

relación entre el tiempo de llenado mitral/ intervalo RR

- p. Asincronía interventricular: Calculada mediante la diferencia entre el retraso electromecánico de ventrículo izquierdo (tiempo desde el inicio del QRS hasta el inicio de la eyección aórtica) y derecho (tiempo desde el inicio del QRS hasta el inicio del QRS hasta el inicio de la eyección pulmonar) con doppler pulsado. Se consideró asincronía interventricular un retraso aortopulmonar  $\geq 40$  ms (94). (figura 5).

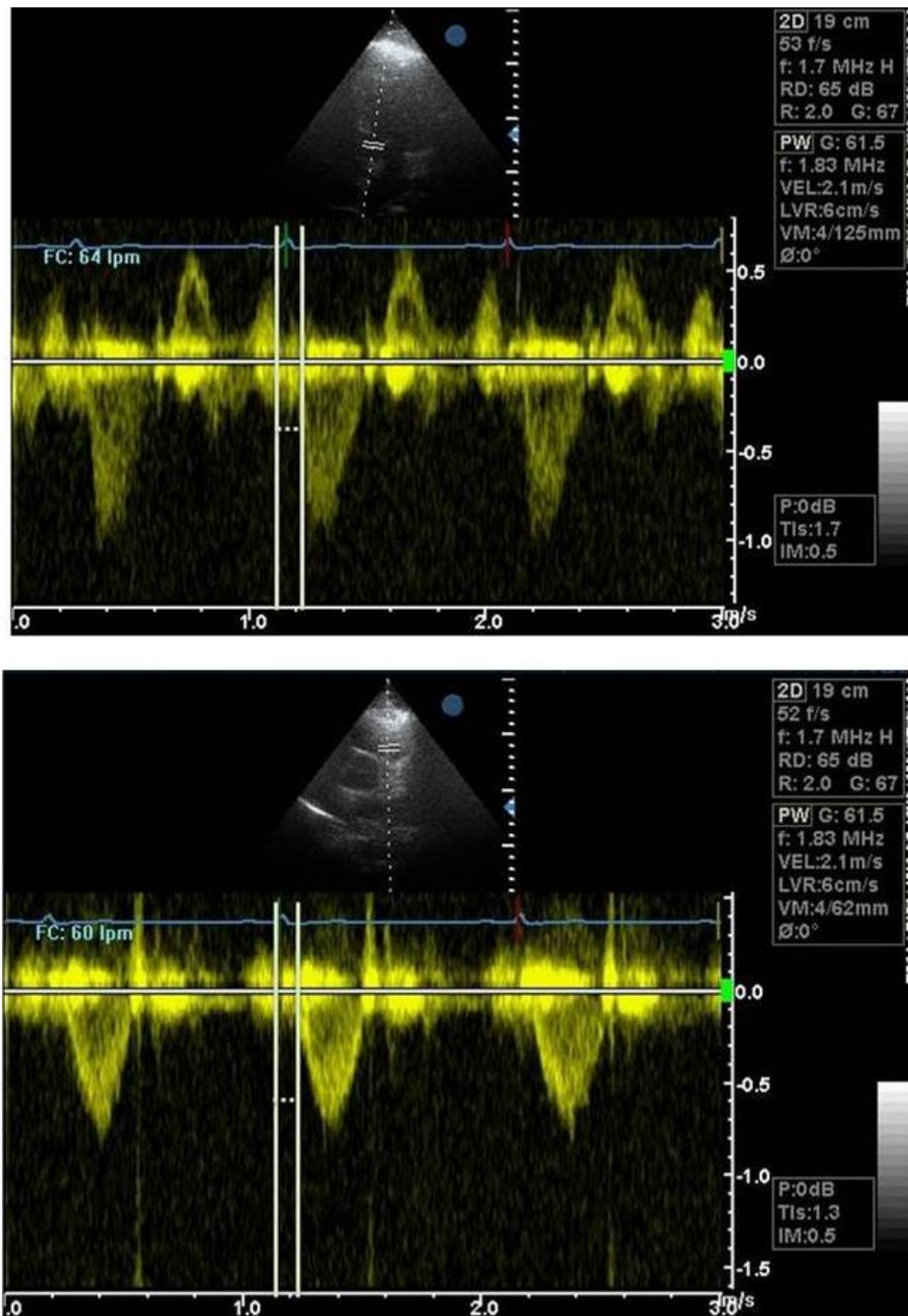


Figura 5: Retraso aorto-pulmonar

q. Asincronía intraventricular:

- Índice de Pitzalis: Intervalo temporal entre el máximo desplazamiento posterior del septo y el máximo desplazamiento sistólico de la pared



posterior del ventrículo izquierdo (SPWMD), empleando modo M en el eje corto paraesternal al nivel de los músculos papilares y considerando asincronía un valor  $\geq 130$  ms (95, 96) (figura 6).

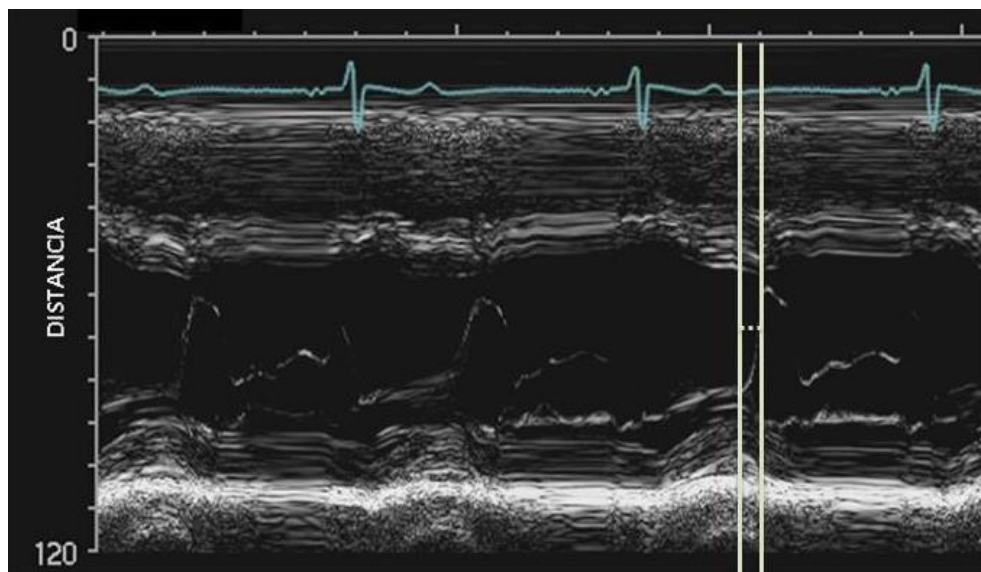


Figura 6: Índice de Pitzalis

- Tiempo preeyectivo aórtico: entre el inicio del QRS y el inicio de la eyección aórtica con doppler pulsado, considerando asincronía un valor  $\geq 140$  ms (93) (figura 7).



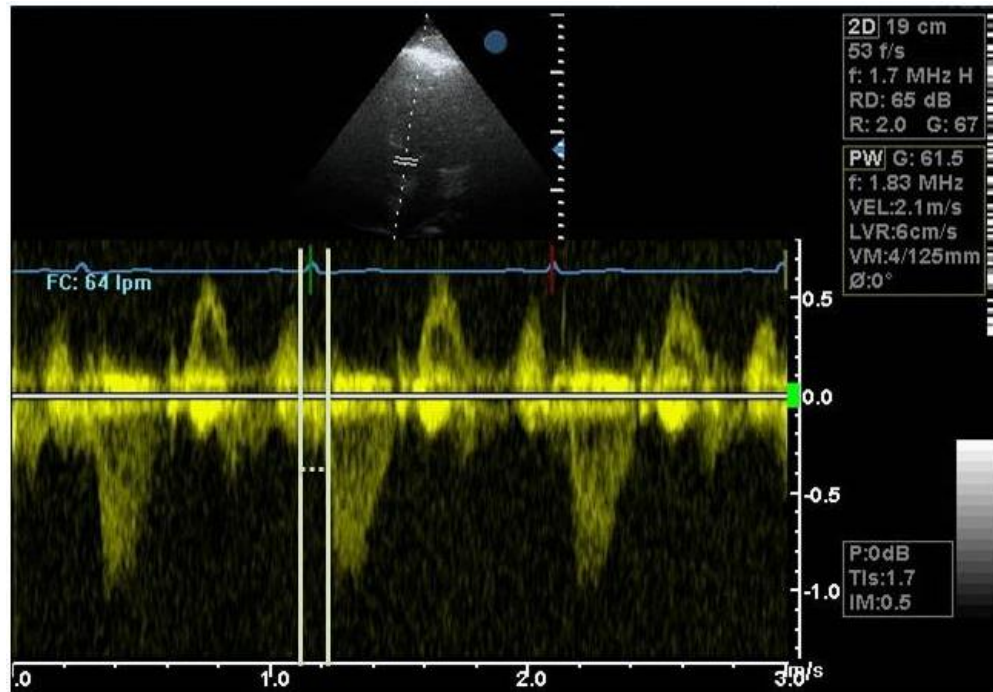


Figura 7: Tiempo preeyectivo aórtico

- Retraso septo-lateral: Mediante imagen doppler tisular, situando el volumen de muestra en las porciones basales de septo y pared lateral y calculando la diferencia temporal entre ambos desde el inicio del QRS hasta la velocidad sistólica máxima. Se consideró asincronía un valor  $\geq 65$  ms (97) (figura 8).

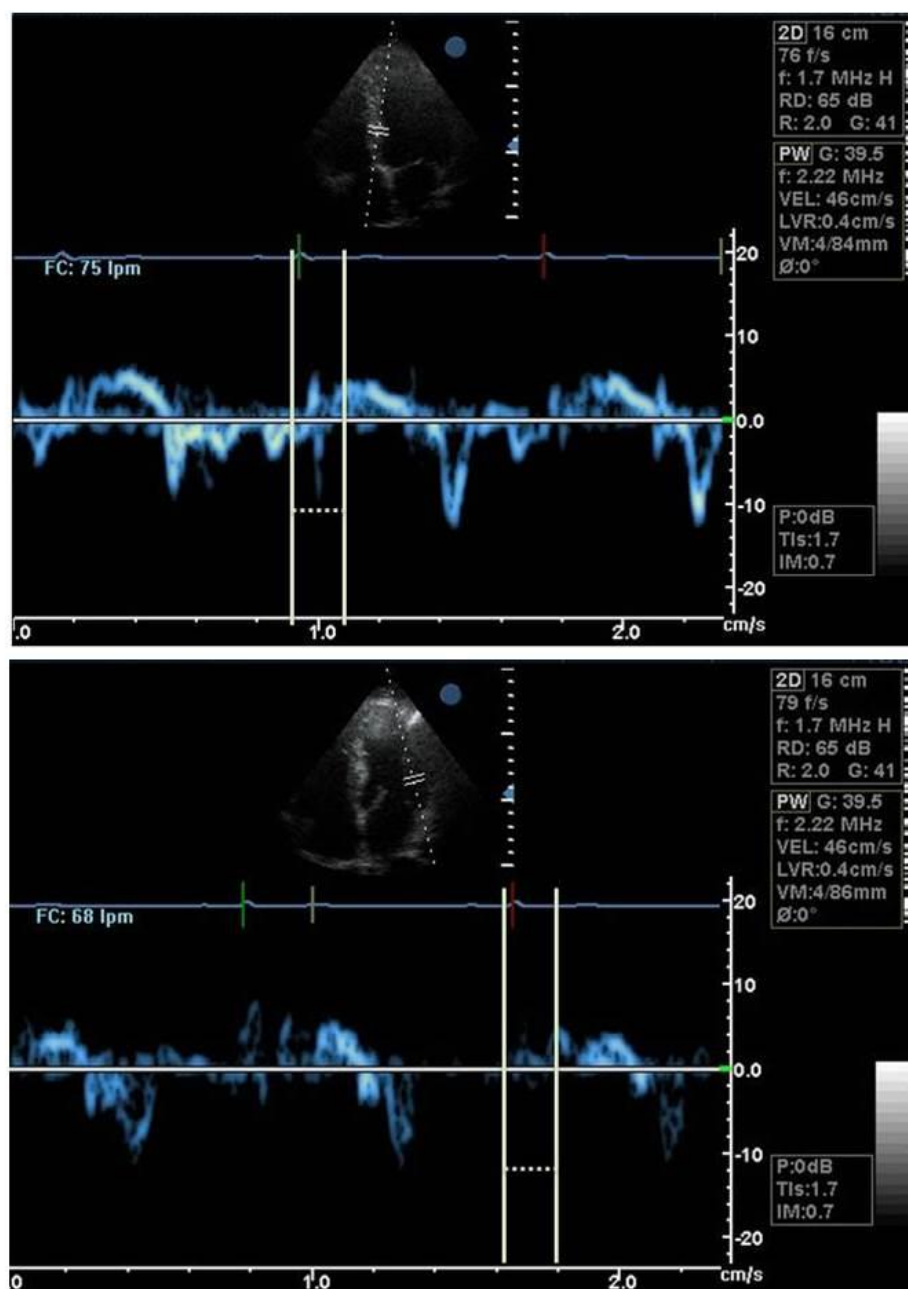


Figura 8: Retraso septal-lateral o índice de Bax

### **NT-proBNP**

Se determinó el NT-proBNP en sangre venosa periférica conservada en tubo con ácido etilendiaminotetraacético, empleando anticuerpos monoclonales ovinos mediante el sistema de inmunoensayo Siemens Dimension Rxl.

### **Tamaño muestral**

Planteamos la hipótesis de que la función ventricular izquierda en pacientes con estimulación permanente en ápex ventricular derecho sin cardiopatía estructural no muestra cambios significativos (<10%) a largo plazo. Para alcanzar esta diferencia con un poder 1-beta de 0,80 y  $p < 0,05$ , se requieren 20 sujetos. Con estos datos, para nuestra medición de múltiples variables y minimizar el riesgo de un error tipo II, se reclutaron 35 pacientes

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresaron como medias/medianas y las cualitativas como proporciones. Tras la comprobación de la distribución normal de las variables mediante el test de Shapiro-Wilks, la comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el test t-Student (en caso de que la distribución de alguna de las variables no fuese normal, se utilizaron tests no paramétricos). La comparación de proporciones se realizó mediante el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fischer cuando el número de frecuencias esperadas fué inferior a 5. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para estimar la existencia de relación entre variables cuantitativas continuas. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  en sentido

bilateral. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS (versión 21.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## 4. RESULTADOS

Durante el periodo de inclusión del estudio (15-1-09 al 17-11-10), se reclutaron 35 pacientes. De estos 35 pacientes, 3 fallecieron por ictus antes de finalizar el seguimiento (8,57 %), 1 por cáncer (2,85 %), 1 desarrolló disfunción ventricular severa de forma precoz (2,85 %), 1 sufrió infarto agudo de miocardio (2,85 %) y se produjeron 2 pérdidas de seguimiento (5,71 %), de modo que fueron finalmente 26 pacientes los incluidos en el análisis.

Un 15,4% de los pacientes presentaron complicaciones derivadas del implante: 3 pacientes (11,5%) dislocación de electrodo precisando recolocación, y 1 (3,8%) hematoma de bolsa significativo.

#### **4.1 Características basales**

La edad media de la muestra fue de  $72,1 \pm 8,8$  años, con un 73% de pacientes con estimulación DDD. El 50% de los pacientes fueron varones, encontrándose en grado funcional NYHA I-II el 83,3% del total. Las características basales se exponen en la tabla 1.

El QRS estimulado medio fue de  $135,5 \pm 26,2$  ms, presentando correlación positiva con los volúmenes telediastólico ( $r= 0,46$ ;  $p= 0,036$ ) y telesistólico basales ( $r= 0,572$ ;  $p=0,007$ ) y con el índice de Bax basal ( $r= 0,439$ ;  $p= 0,046$ ).

Los parámetros ecocardiográficos se describen en las tablas 2 y 3.

Tabla 1. Características basales

Características basales	n=26
Edad (años)	72,1 ± 8,8
Género (% varones)	50
FA paroxística (%)	11,5
Modo de estimulación	
VVI (%)	26,9
DDD (%)	73,1
Anchura QRS estimulado (ms)	135,5 ± 26,2
Bbloqueantes (%)	16
IECAs/ARAII (%)	56
Diuréticos (%)	36
Calcioantagonistas (%)	11,5
Amiodarona (%)	0
Flecainida (%)	3,8
Estatinas (%)	16

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos basales

<b>Parámetros ecocardiográficos basales</b>	<b>n=26</b>
Septo (mm)	11,1 ± 1,7
Pared posterior (mm)	10,8 ± 1,3
DTD (mm)	55,8 ± 6,8
DTS (mm)	34,3 ± 5,6
VTD (ml)	99,8 ± 21,4
VTS (ml)	36,7 ± 11,2
FE Simpson (%)	62,4 ± 9,3
Aurícula izquierda (mm)	40,3 ± 5,6
e/a	0,8 ± 0,3
e/e'	10 ± 3,7
ORE (cm <sup>2</sup> )	0,01 ± 0,03
PAPs (mmHg)	31 ± 7,6
Regurgitación tricuspídea (%)	
Leve	3,8
Moderada	3,8
Severa	0
V sistólica máxima anillo tricuspídeo (cm/s)	11,4 ± 3,2
Tei derecho	0,38 ± 0,30
Tei izquierdo	0,65 ± 0,42
Indice esfericidad diastólica	0,60 ± 0,17
Indice esfericidad sistólica	0,34 ± 0,15

DTD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTS: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; VTD: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTS: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ORE: orificio regurgitante efectivo mitral; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica.



Tabla 3. Parámetros basales de asincronía

Parámetros basales de asincronía	n=26
Llenado mitral/RR (%)	46,8 ± 9,3
Retraso aortopulmonar (ms)	26,6 ± 21,7
Tiempo preeyectivo Ao (ms)	106,9 ± 28,2
Pitzalis (ms)	89,6 ± 57,9
Septo-Lateral DTI (ms)	57,5 ± 47

Tras 24 h de estimulación, el 19,2% de los pacientes presentaron asincronía auriculo-ventricular, y el 34,6% asincronía interventricular. Respecto a la asincronía intraventricular, el 23,1% presentaron el índice de Pitzalis >130 ms, el 15,4% un tiempo preeyectivo aórtico >140 ms, y el 42,4% un retraso septo-lateral >65 ms, hallándose asincronía intraventricular en al menos un parámetro en el 69,2% de los pacientes.

La mediana de NT-proBNP basal fue de  $390 \pm 1.599$  pg/ml. Se halló correlación positiva de los niveles de NT-proBNP con parámetros de asincronía basal; tanto con el retraso aortopulmonar (coeficiente de correlación 0,447;  $p=0,037$ ) como con el índice de Pitzalis basal (coeficiente de correlación 0,58;  $p=0,03$ ).

Empleando un punto de corte de 300 pg/ml, el NT-proBNP se correlacionó con la edad ( $p=0,002$ ), y no se halló relación con el género, el grado funcional NYHA, la anchura del QRS estimulado, la fracción de eyección, ni con parámetros de geometría ventricular (figura 9).

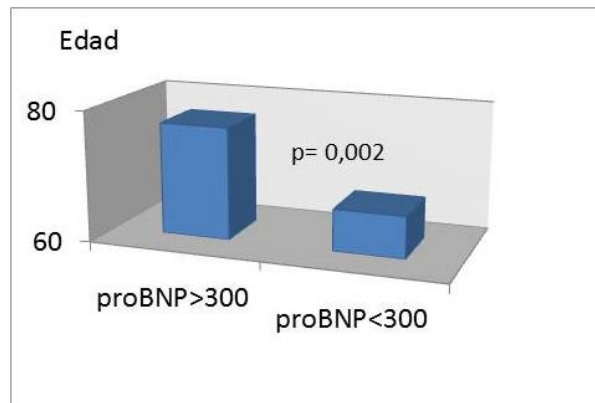


Figura 9: Análisis univariado de la relación entre los niveles basales de NT-proBNP y la edad

## 4.2 Seguimiento

Tras una media de seguimiento de  $36,73 \pm 4,74$  meses, no se produjo deterioro significativo del grado funcional NYHA, con un 83,3% de pacientes en GF I-II (83,3 % basal vs 87,5 % de pacientes en GF I-II en seguimiento;  $p=0,06$ ) (figura 10).

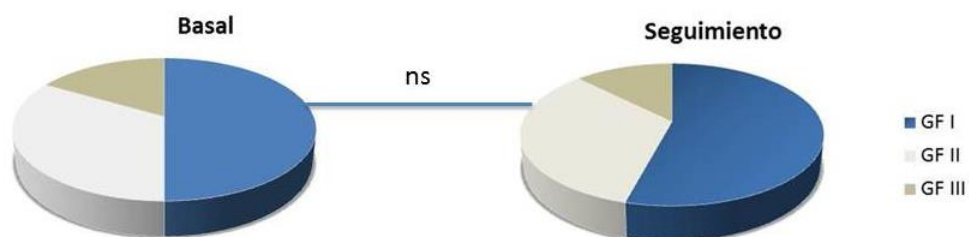


Figura 10: Grado funcional NYHA basal y en seguimiento

La anchura del QRS estimulado no se incrementó significativamente (135,5 vs 141,8 ms;  $p=0,4$ ), y no se evidenciaron cambios significativos en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (62,4 vs 59,2%;  $p=0,17$ ).

El índice de funcionamiento miocárdico izquierdo experimentó mejoría en el seguimiento (Tei izquierdo basal 0,65 vs 0,35 en seguimiento;  $p=0,006$ ) (figura 11).

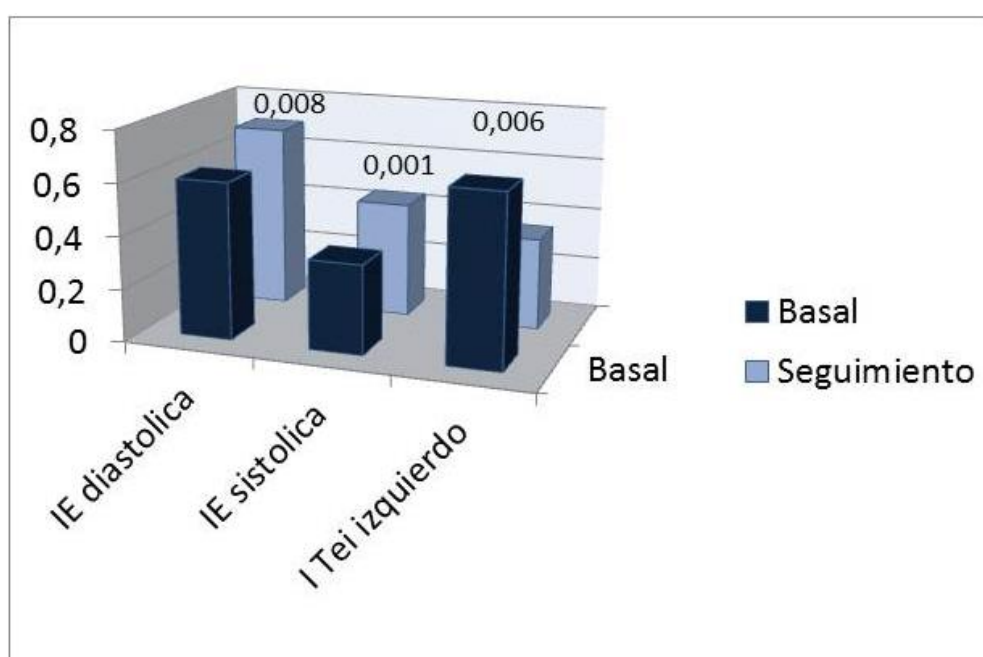


Figura 11: Cambios en los índices de esfericidad e índice de Tei izquierdo en seguimiento

Se observó un deterioro de los parámetros de geometría, con un aumento de los volúmenes telediastólico (99,8 ml vs 113,1 ml;  $p=0,001$ ) y telesistólico (36,7 ml vs 45,6 ml;  $p=0,008$ ) del ventrículo izquierdo (figura 12) e incremento significativo de los índices de esfericidad diastólica (0,6 vs 0,7;  $p=0,008$ ) y sistólica del ventrículo izquierdo (0,34 vs 0,44;  $p=0,001$ ) (figura 11).

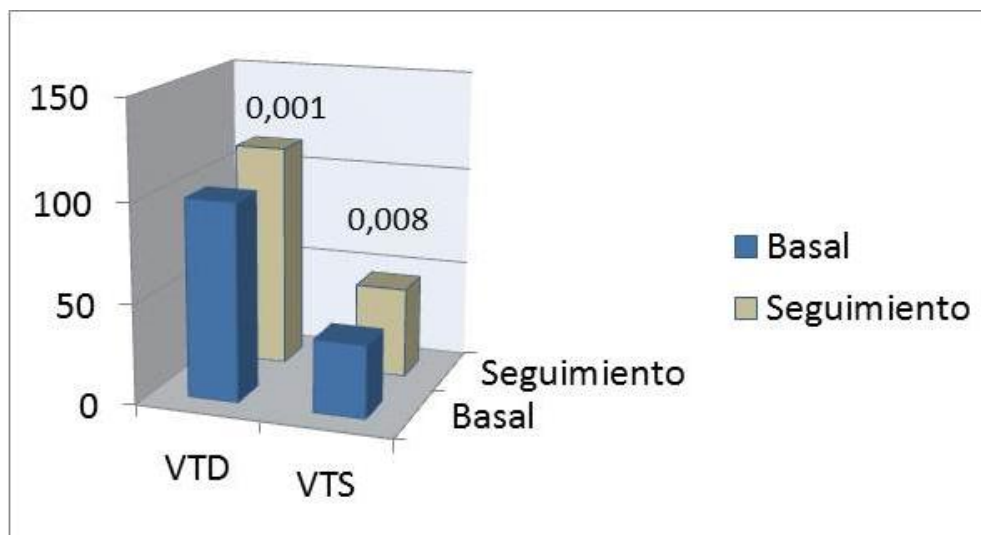


Figura 12: Cambios en los volúmenes del ventrículo izquierdo en seguimiento

VTD: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTS: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

Se hallaron cambios en la función diastólica con un incremento de la relación E/A (0,8 vs 1,06;  $p=0,029$ ), y aunque no existieron cambios significativos en la relación E/e', la media alcanzó un valor superior a 15 (10,2 basal vs 15,6;  $p=0,07$ ). También se observó un incremento del tamaño de la aurícula izquierda (40,3 vs 43,2 mm;  $p=0,015$ ),

La función ventricular derecha expresada en el índice de Tei derecho y en la velocidad sistólica máxima del anillo tricuspídeo, no mostró deterioro significativo.

Tampoco hubo un aumento de la cuantía de la regurgitación mitral, y aunque la regurgitación tricuspídea incrementó, lo hizo a expensas de un mayor número de pacientes con regurgitación leve (3,8% de pacientes con regurgitación leve basal vs 20,8% en seguimiento;  $p=0,01$ ).

El análisis comparativo de los parámetros ecocardiográficos se expone en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis comparativo de los parámetros ecocardiográficos

Parámetros ecocardiográficos	Basal	Seguimiento	p
Septo (mm)	11,1 ± 1,7	11,2 ± 1,1	0,85
Pared posterior (mm)	10,8 ± 1,3	10,4 ± 0,9	0,35
DTD (mm)	55,8 ± 6,8	51,6 ± 5,4	0,06
DTS (mm)	34,3 ± 5,6	32,1 ± 5,4	0,37
VTD (ml)	99,8 ± 21,4	113,1 ± 25,6	0,001
VTS (ml)	36,7 ± 11,2	45,6 ± 15,3	0,008
FE Simpson (%)	62,4 ± 9,3	59,2 ± 9,1	0,17
Aurícula izquierda (mm)	40,3 ± 5,6	43,2 ± 6,4	0,015
e/a	0,8 ± 0,3	1,06 ± 0,5	0,029
e/e'	10,2 ± 3,7	15,6 ± 15,3	0,07
ORE (cm2)	0,01 ± 0,03	0,02 ± 0,06	0,21
PAPs (mmHg)	31 ± 7,6	37,5 ± 6,36	0,07
Regurgitación tricuspídea (%)			
Leve	3,8	20,8	0,01
Moderada	3,8	4,1	
Severa	0	0	
V sistólica máxima anillo tricuspídeo (cm/s)	11,4 ± 3,2	12,3 ± 2,7	0,58
Tei derecho	0,38 ± 0,30	0,30 ± 0,26	0,47
Tei izquierdo	0,65 ± 0,42	0,35 ± 0,22	0,006
Índice esfericidad diastólica	0,60 ± 0,17	0,70 ± 0,18	0,008
Índice esfericidad sistólica	0,34 ± 0,15	0,44 ± 0,19	0,001

DTD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTS: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; VTD: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTS: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ORE: orificio regurgitante efectivo mitral; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica

En seguimiento se evidenció una mejoría de la sincronía auriculo-ventricular, presentando una relación llenado mitral/RR inferior al 40% el 7,7% de los pacientes (19,2% basal vs 7,7% de pacientes en seguimiento;  $p= 0,007$ ). No se observó empeoramiento en los parámetros ecocardiográficos de asincronía inter e intraventricular. El 30,8% de los pacientes presentó asincronía interventricular (34,6% basal vs 30,8% en seguimiento;  $p = 0,54$ ). Respecto a la asincronía intraventricular, el 11,5% presentaron el índice de Pitzalis  $>130$  ms (23,1% basal vs 11,5% en seguimiento;  $p= 0,49$ ), el 3,8% un tiempo preeyectivo aórtico  $>140$  ms (15,4% de pacientes en registro basal vs 3,8% pacientes en seguimiento;  $p= 0,97$ ), y el 38,5 % un retraso septo-lateral  $>65$  ms (42,4% basal vs 38,5% seguimiento;  $p=0,64$ ). Tampoco se hallaron diferencias al comparar de forma global la asincronía intraventricular (69,2% basal vs 46,2% en seguimiento;  $p=0,68$ ) (tabla 5).

Tabla 5. Análisis comparativo de los parámetros de asincronía

Parámetros de asincronía	Basal	Seguimiento	p
Llenado mitral/RR (%)	46,8 $\pm$ 9,3	53,7 $\pm$ 11,6	0,028
Retraso aortopulmonar (ms)	26,6 $\pm$ 21,7	28,0 $\pm$ 19,8	0,9
Tiempo preeyectivo Ao (ms)	106,9 $\pm$ 28,2	103,2 $\pm$ 25,3	0,52
Pitzalis (ms)	89,6 $\pm$ 57,9	80,8 $\pm$ 47,5	0,59
Septo-Lateral DTI (ms)	57,5 $\pm$ 47	54,7 $\pm$ 38,3	0,75

La mediana de NT-proBNP en seguimiento fue de  $450 \pm 993,33$  pg/ml, sin existir diferencias significativas respecto al valor basal ( $p= 0,89$ ) (figura 13).

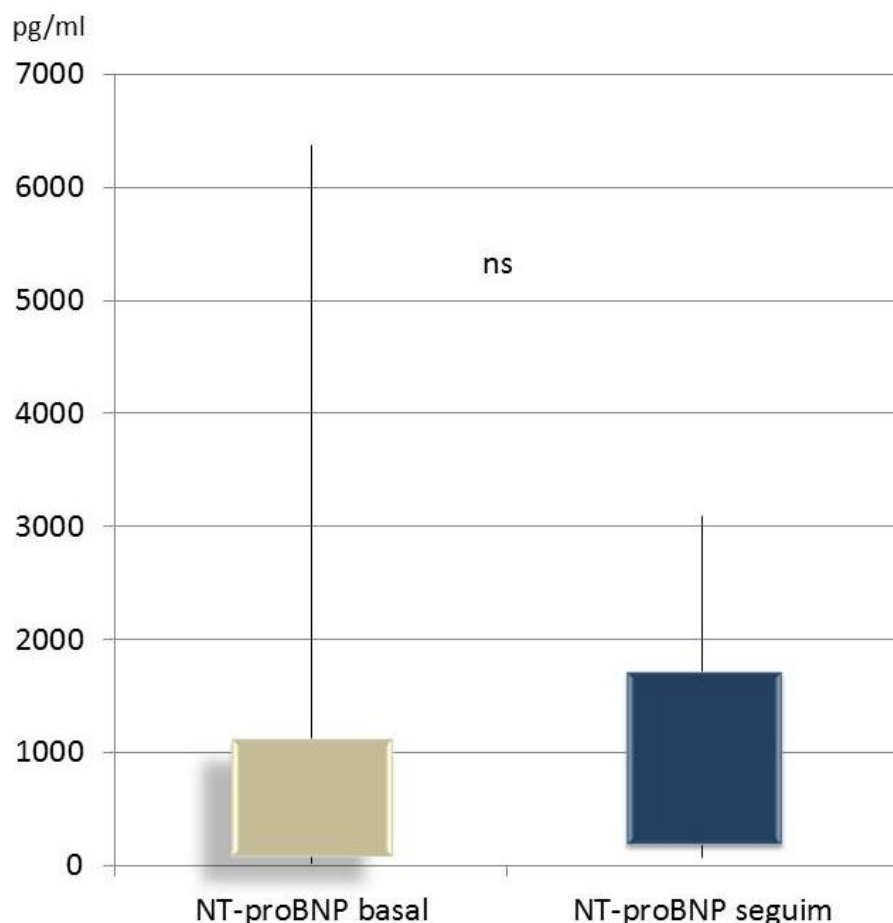


Figura 13: Ausencia de cambios significativos en seguimiento en los niveles de NT-proBNP

No se halló correlación del NT-proBNP con ninguno de los parámetros de asincronía, geometría ni función sistólica o diastólica en seguimiento, ni tampoco con la anchura del QRS estimulado. Al emplear un valor de corte de 300 pg/ml (tabla 6) no se halló relación con el género, la edad, el grado funcional NYHA, la anchura del QRS estimulado, la fracción de eyección, ni con parámetros de geometría ventricular. Sí existió relación con el índice de asincronía intraventricular de Bax, que fue mayor en el

grupo de pacientes con NT-proBNP > 300 pg/ml ( $18,5 \pm 7,32$  vs  $72,85 \pm 42,43$ ;  $p=0,014$ ) y con la función diastólica (E/A  $0,85 \pm 0,57$  vs  $1,8 \pm 0,47$ ;  $p=0,04$ ).

Tabla 6: Relación entre los niveles de NT-proBNP en seguimiento y parámetros clínicos y ecocardiográficos

Parámetros seguimiento	NT-proBNP <300 pg/ml	NT-proBNP >300 pg/ml	p
Edad (años)	$68 \pm 7,7$	$74 \pm 9,01$	0,264
Sexo (% varones)	75	28,5	0,242
QRS estimulado (ms)	$152,66 \pm 11,37$	$144,33 \pm 28,4$	0,649
VTD (ml)	$109 \pm 22,72$	$113,28 \pm 30,5$	0,835
VTS (ml)	$47,66 \pm 11,06$	$49,85 \pm 22,68$	0,880
FE Simpson (%)	$56,5 \pm 5,1$	$55,5 \pm 9,5$	0,863
Aurícula izquierda (mm)	$39 \pm 2,94$	$42,14 \pm 5,3$	0,30
e/a	$0,85 \pm 0,57$	$1,8 \pm 0,47$	0,04
e/e'	$15,72 \pm 10,69$	$12,84 \pm 5,91$	0,572
ORE (cm <sup>2</sup> )	0	$0,143 \pm 0,037$	0,479
V sistólica máxima anillo tricuspídeo (cm/s)	$12,75 \pm 2,21$	$11,28 \pm 2,62$	0,374
Tei derecho	$0,12 \pm 0,11$	$0,40 \pm 0,30$	0,263
Tei izquierdo	$0,46 \pm 0,26$	$0,39 \pm 0,28$	0,714
Índice esfericidad diastólica	$0,67 \pm 0,14$	$0,70 \pm 0,15$	0,762
Índice esfericidad sistólica	$0,51 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,06$	0,296
Retraso aortopulmonar (ms)	$37,50 \pm 29,45$	$23,28 \pm 20,86$	0,371
Tiempo preeyectivo Ao (ms)	$83,25 \pm 37,58$	$99,42 \pm 20,39$	0,370
Pitzalis (ms)	$96,66 \pm 2,88$	$115,0 \pm 56,27$	0,423
Septo-Lateral DTI (ms)	$18,5 \pm 7,32$	$72,85 \pm 42,43$	0,014

DTD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTS: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; VTD: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTS: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ORE: orificio regurgitante efectivo mitral; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica



### 4.3 Predictores basales de cambios en la geometría y función ventricular izquierda a largo plazo

Se analizó la potencial relación entre los parámetros basales y los parámetros de geometría y función ventricular que experimentaron cambios significativos en seguimiento: índices de esfericidad diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo e índice de Tei izquierdo.

El índice de esfericidad diastólica en seguimiento se correlacionó con el volumen telediastólico basal ( $r = 0,403$ ;  $p = 0,041$ ) y con el índice de esfericidad diastólica basal ( $r = 0,576$ ;  $p = 0,003$ ) (figura 14).

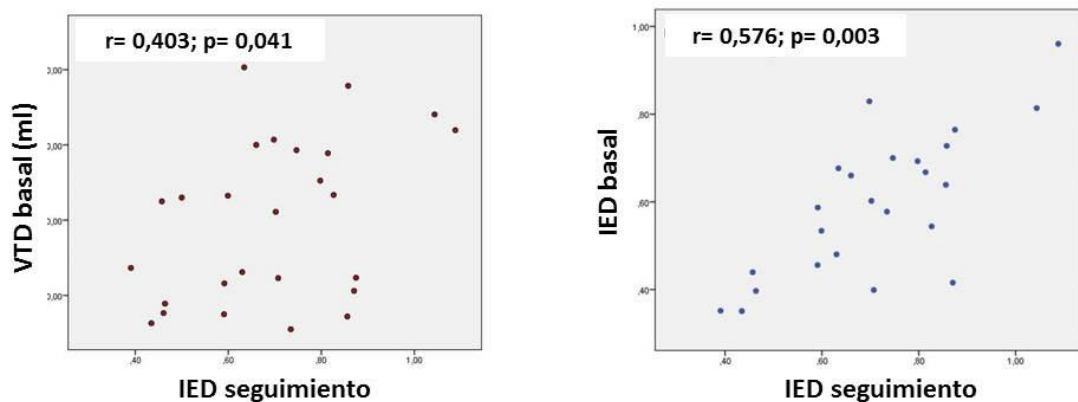


Figura 14: Correlación del índice de esfericidad diastólica en seguimiento con el volumen telediastólico basal y el índice de esfericidad diastólica basal

El índice de esfericidad sistólica en seguimiento se correlacionó con el volumen telesistólico basal ( $r = 0,398$ ;  $p = 0,044$ ) y los índices de esfericidad diastólica (coeficiente  $0,711$ ;  $p < 0,001$ ) y sistólica basales ( $r = 0,714$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 15).

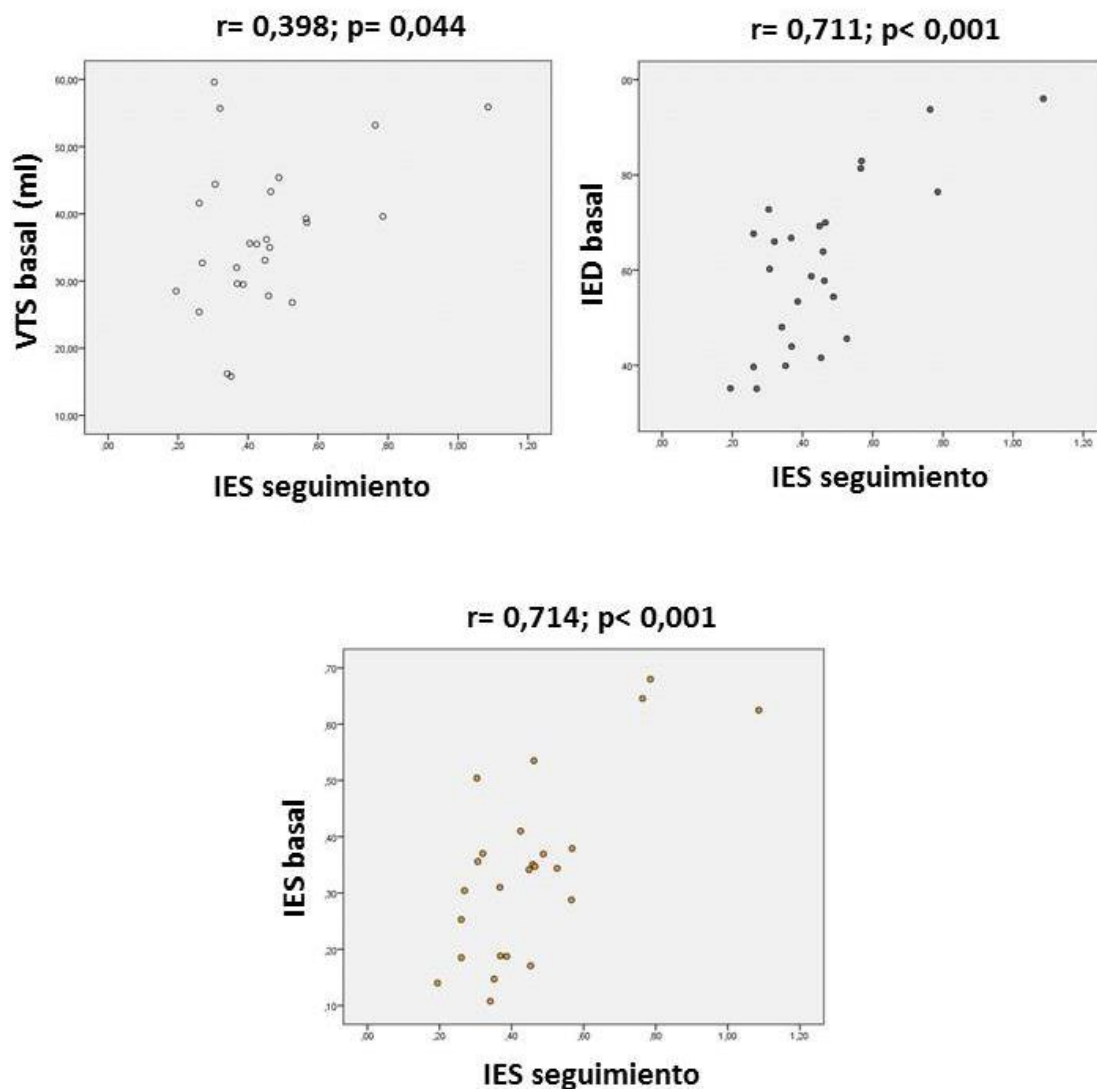


Figura 15: Correlación del índice de esfericidad sistólica en seguimiento con el volumen telesistólico basal y los índices de esfericidad diastólica y sistólica basales

El índice de Tei izquierdo experimentó una mejoría en seguimiento en la muestra global (Tei izquierdo basal 0,65 vs 0,35 en seguimiento;  $p = 0,006$ ). Sin embargo, al estratificar en subgrupos según el modo de estimulación, se evidenció una reducción significativa de índice del Tei izquierdo únicamente en los pacientes que recibieron estimulación DDD (Tei izquierdo en el grupo DDD basal 0,53 vs 0,35 en

seguimiento;  $p = 0,008$ ), sin existir cambios significativos en los pacientes estimulados en modo VVI. Ante este hallazgo, se valoró la potencial relación del índice de Tei izquierdo con la sincronía aurículo-ventricular, encontrándose una correlación significativa entre el índice de Tei y el cociente de tiempo de llenado mitral/RR que expresa la sincronía aurículo-ventricular. De este modo, se evidenció que la sincronía aurículo-ventricular se correlaciona inversamente con el índice de Tei tanto en el registro basal ( $r$  basal =  $-0,638$ ;  $p=0,01$ ) como en seguimiento ( $r$  seguimiento =  $-0,453$ ;  $p=0,05$ ) (figura 16).

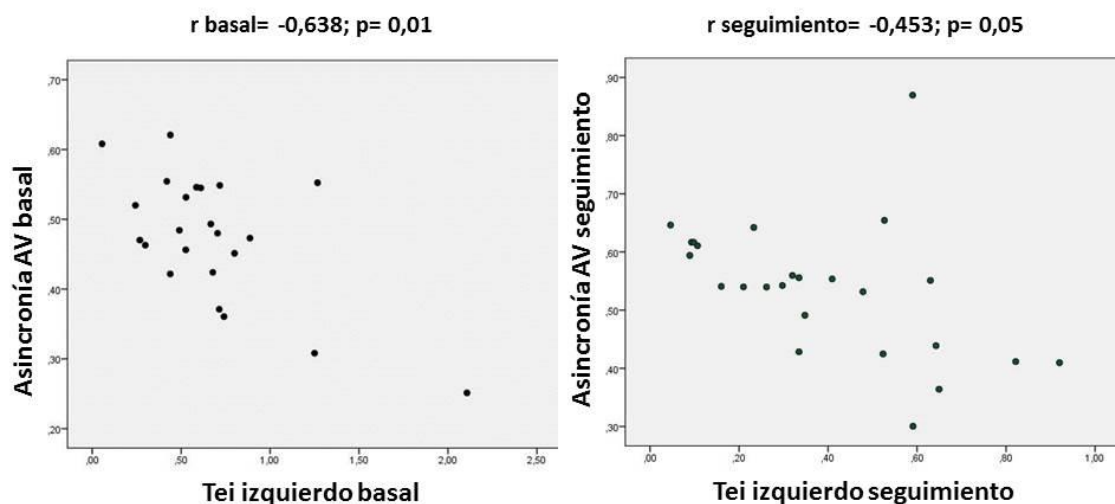


Figura 16: Correlación negativa de los índices de Tei izquierdo (basal y seguimiento) con la respectiva relación llenado mitral/RR

El NT-proBNP basal no se correlacionó con parámetros de asincronía, geometría ni función sistólica en seguimiento, sí lo hizo con el tamaño auricular izquierdo ( $r=0,505$ ;  $p=0,016$ ) y la relación  $E/e'$  ( $r=0,527$ ;  $p=0,012$ ) (figura 17).

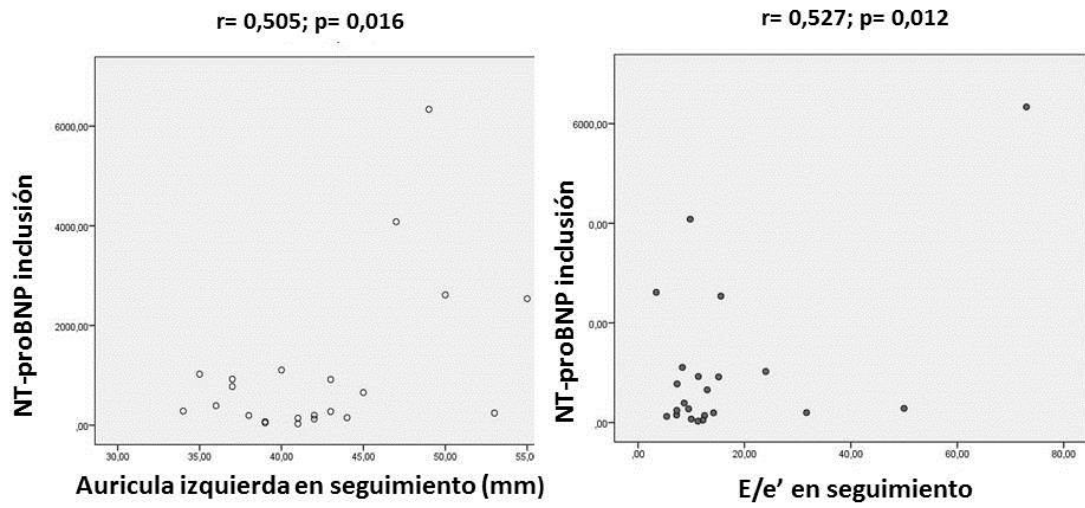


Figura 17: Correlación del tamaño auricular izquierdo y la relación E/e' en seguimiento con los niveles basales de NT-proBNP

## 5. DISCUSIÓN

## 5.1 Efectos de la estimulación apical sobre la asincronía mecánica.

En este trabajo el 19,2% de los pacientes presentaron asincronía aurículo-ventricular, el 34,6% presentaron asincronía interventricular y hasta el 69,2% asincronía intraventricular en el registro basal en las primeras 24 horas tras el inicio de la estimulación, siendo mayor la prevalencia de asincronía intraventricular basal en el presente estudio que en trabajos previos que han valorado la asincronía tras el inicio de la estimulación. Este dato se ha aportado en un reducido número de estudios. En pacientes no estimulados sin cardiopatía estructural, la prevalencia de asincronía intraventricular se estima en torno al 19%, alcanzando un 45% en las primeras 24 h tras el inicio de la estimulación (98). En la estimulación transitoria a frecuencias suprafisiológicas durante estudios electrofisiológicos, se induce asincronía sistólica en el 36% de los pacientes (43). Es posible que las diferentes definiciones de la asincronía intraventricular justifiquen la variabilidad en los resultados. Los trabajos previos han empleado habitualmente un único parámetro en la definición, basado en el retraso electromecánico entre segmentos (43, 98). El hecho de incluir en nuestro estudio tres parámetros de asincronía intraventricular podría haber elevado su prevalencia.

El retraso septo-lateral basal se correlacionó positivamente con la anchura del QRS estimulado ( $r= 0,439$ ;  $p= 0,046$ ). En pacientes sin cardiopatía estructural, la relación entre la asincronía mecánica y la anchura del QRS estimulado no se ha establecido claramente. Mientras estudios realizados en estimulación apical no hallaron correlación (99, 100), los estudios que han comparado distintos sitios de estimulación, generalmente muestran que la estimulación apical induce mayor asincronía y un QRS estimulado más ancho (45, 101-103).

Se halló correlación de la asincronía interventricular e intraventricular basales con el NT-proBNP, tanto con el retraso aortopulmonar ( $r=0,447$ ;  $p=0,037$ ) como con el índice de Pitzalis basal ( $r=0,58$ ;  $p=0,03$ ). En nuestro conocimiento no existen estudios previos que hayan analizado la correlación entre asincronía y péptidos natriuréticos en las primeras horas tras el inicio de la estimulación. No obstante, resulta plausible ya que esta correlación se ha reproducido tras estimulación apical a largo plazo en pacientes sin cardiopatía estructural (73).

No se halló correlación entre los parámetros de asincronía inter- e intraventricular basales ni tampoco en seguimiento con la geometría o con la función ventricular. La práctica totalidad de trabajos previos han encontrado relación entre la asincronía y el deterioro de la geometría y función ventricular izquierda (10, 43, 45, 56, 82, 85, 100, 101, 104-107). Sin embargo únicamente en uno de ellos se realizó un análisis multivariado que mostró que la asincronía es un predictor independiente de deterioro de la función ventricular izquierda, no expresada como la fracción de eyección (que no presentó cambios significativos), sino como la velocidad miocárdica ( $S'$ ) determinada mediante doppler tisular (108). Pese a la escasa solidez de las evidencias previas al respecto, no puede descartarse que la ausencia de relación de la asincronía con la función ventricular en nuestro trabajo pueda deberse al escaso número de eventos, es decir, a la ausencia de repercusión significativa de la estimulación apical sobre la función ventricular izquierda en esta muestra.

En seguimiento, de forma similar a los hallazgos basales, la asincronía se correlacionó también positivamente con el NT-proBNP, siendo mayor el índice de

asincronía intraventricular de Bax en el grupo de pacientes con NT-proBNP>300 pg/ml.

Se evidenció mejoría de la sincronía aurículo-ventricular después de tres años tras el inicio de la estimulación (tiempo de llenado mitral/intervalo RR basal 0,47% basal vs 0,53% en seguimiento  $p=0,028$ ), hecho atribuible a la elevada proporción de pacientes que recibieron estimulación secuencial bicameral en nuestra serie, que fue del 73,1%.

No se observó empeoramiento en los parámetros ecocardiográficos de asincronía intra e interventriculares en seguimiento. El 30,8% de los pacientes presentó asincronía interventricular y el 46,2% intraventricular. La ausencia de diferencias podría deberse, al menos parcialmente, al elevado porcentaje de pacientes que presentaron asincronía en el registro basal (34% interventricular y 69% intraventricular), que se realizó en las primeras 24 horas tras iniciar la estimulación, con objeto de poder valorar los cambios de la misma a medio plazo. En paralelo a este hecho, tampoco se produjo ensanchamiento progresivo del QRS.

Generalmente los estudios que han valorado la asincronía en los pacientes estimulados sin cardiopatía estructural han tenido un diseño transversal, por lo que no se han establecido comparaciones entre la asincronía basal y en seguimiento. Los estudios de cohortes realizados, tanto con diseño prospectivo como retrospectivo y los aleatorizados, habitualmente han realizado el registro ecocardiográfico basal antes de iniciar la estimulación (10, 56, 103), lo que impide valorar si la asincronía incrementa a lo largo del tiempo. Los dos trabajos que han comparado la asincronía basal tras inicio de la estimulación con la asincronía en seguimiento, ambos aleatorizados, incluyeron



poblaciones heterogéneas, sin excluir pacientes con cardiopatía estructural, ofreciendo resultados contradictorios. El primero de ellos analizó 33 pacientes, asignándose estimulación apical o septal. No existieron cambios significativos de la asincronía inter- o intraventricular a lo largo de 1 año en ninguno de los grupos respecto al valor basal, sí existieron diferencias significativas entre ambos grupos en seguimiento (107). El segundo de los trabajos incluyó 50 pacientes, aleatorizándose a estimulación apical versus biventricular. Después de 3 años de seguimiento, el grupo asignado a estimulación apical había incrementado significativamente la asincronía respecto al registro basal, hecho que no ocurrió en los pacientes que recibieron estimulación biventricular, aunque las diferencias entre ambos grupos en seguimiento en términos de asincronía no resultaron significativas (85). Según los resultados del presente trabajo, no existe evidencia de que la asincronía genere más asincronía en pacientes sin cardiopatía estructural.

## **5.2 Efectos de la estimulación apical sobre la geometría y función ventricular izquierda.**

En nuestra serie no se hallaron cambios significativos en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (62,4 vs 59,2%;  $p=0,17$ ). La evidencia disponible al respecto es controvertida. Numerosos trabajos prospectivos realizados sobre estimulación apical en pacientes sin cardiopatía estructural con elevado porcentaje de estimulación, tamaño muestral entre 27 y 76 pacientes y seguimientos que oscilan entre 2 semanas y 4 años, no han hallado un deterioro significativo en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (72, 75, 109-112). Sin embargo, múltiples estudios también

prospectivos, con tamaños muestrales que oscilan entre los 12 y 194 pacientes y seguimientos entre 3 meses y 6,5 años, han evidenciado un deterioro significativo de la fracción de eyección tras alto porcentaje de estimulación apical (21, 52, 56, 77, 81-85, 102-103, 113-117). No obstante, entre estos estudios, todos aquellos que han valorado los cambios en los parámetros de asincronía, han hallado correlación entre el incremento de la asincronía y el deterioro de la fracción de eyección (56, 77, 82, 85, 102-103, 115). Por tanto la ausencia de empeoramiento de la asincronía mecánica en nuestra serie podría guardar relación con el mantenimiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Sí se produjo un aumento en los volúmenes telediastólico (99,8 ml vs 113,1 ml;  $p=0,001$ ) y telesistólico (36,7 ml vs 45,6 ml;  $p=0,008$ ), hecho reproducido en múltiples trabajos previos en pacientes con función sistólica basal conservada (77, 81, 83-85, 103, 109-110, 113-116). El remodelado también se hizo evidente en nuestra serie mediante el incremento de los índices de esfericidad diastólica (0,6 vs 0,7;  $p=0,008$ ) y sistólica del ventrículo izquierdo en seguimiento (0,34 vs 0,44;  $p=0,001$ ). El único trabajo que ha valorado previamente los cambios en los índices de esfericidad del ventrículo izquierdo fue un estudio que incluyó 112 pacientes y comparó las diferencias en la asincronía y geometría entre pacientes con bloqueo de rama izquierda nativo y disfunción ventricular y pacientes estimulados en ápex con función conservada (78). Se valoró el efecto agudo de la estimulación en los pacientes con función conservada, sin evidenciarse un incremento en los índices de esfericidad sistólica o diastólica. No obstante un estudio clásico experimental realizado en animales, mostró que la estimulación apical redujo el acortamiento en el eje ápico-anterior y lo incrementó en el posterior (contracción en forma de “reloj de arena”)

(14). El incremento del eje ápico-anterior podría ser responsable del incremento de la esfericidad.

En nuestro trabajo, el índice de esfericidad diastólica en seguimiento se correlacionó con el volumen telediastólico basal ( $r= 0,403$ ;  $p= 0,041$ ) y con el índice de esfericidad diastólica basal ( $r= 0,576$ ;  $p= 0,003$ ). El índice de esfericidad sistólica en seguimiento se correlacionó con el volumen telesistólico basal ( $r= 0,398$ ;  $p=0,044$ ), y con los índices de esfericidad diastólica (coeficiente  $0,711$ ;  $p<0,001$ ) y sistólica basales ( $r= 0,714$ ;  $p<0,001$ ). De este modo, pese a tratarse de pacientes sin cardiopatía estructural, aquellos con geometrías basales menos favorables, son los más susceptibles de deteriorarla.

El índice de funcionamiento miocárdico izquierdo experimentó mejoría después de 3 años de estimulación apical (Tei izquierdo basal  $0,65$  vs  $0,35$  en seguimiento;  $p= 0,006$ ). Es escaso el número de trabajos que han analizado previamente este parámetro en pacientes estimulados en ápex de ventrículo derecho. El primero de ellos fue un estudio transversal en 76 pacientes con marcapasos bicameral, hallando índices de Tei superiores en pacientes con elevado porcentaje de estimulación, correlacionándose positivamente con los niveles de BNP (72). Otro estudio comparó de forma transversal los efectos de la estimulación apical y septal en 34 pacientes portadores de marcapasos bicameral sin cardiopatía estructural comparados con 22 controles, hallando índices significativamente mayores en los pacientes estimulados respecto a los controles, sin diferencias entre ambos sitios de estimulación (103). Tampoco se evidenciaron diferencias en el índice de Tei izquierdo bajo estimulación hisiana o apical en 26 pacientes con fracción de eyección media normal (106).

Finalmente, un estudio prospectivo que incluyó 40 pacientes con disfunción sinusal y estimulación apical, halló un incremento del índice de Tei del ventrículo izquierdo en la serie tras 1 año de seguimiento (111). Sin embargo, en el estudio HOBIPACE que incluyó 30 pacientes con fracción de eyección menor del 40%, después de tres meses de estimulación ventricular derecha (septal o apical) se redujo el índice de Tei izquierdo de forma significativa respecto al basal (70). En nuestro trabajo la mejoría del índice de Tei izquierdo únicamente se evidenció al estratificar en subgrupos según el modo de estimulación en los pacientes estimulados en modo DDD, por lo que se valoró la potencial relación del índice de Tei izquierdo con la sincronía aurículo-ventricular, encontrándose una correlación significativa entre el índice de Tei y el cociente llenado mitral/RR. De este modo, se evidenció que la sincronía aurículo-ventricular se correlaciona inversamente con el índice de Tei tanto en el registro basal ( $r$  basal = -0,638;  $p=0,01$ ) como en seguimiento ( $r$  seguimiento = -0.453;  $p=0,05$ ). Por tanto es posible que en nuestra serie la preservación de la sincronía aurículo-ventricular mediante la estimulación bicameral secuencial (118) sea, al menos parcialmente, responsable de la reducción del índice de Tei del ventrículo izquierdo en seguimiento.

Respecto a la función diastólica, se incrementó la relación E/A (0,8 vs 1,06;  $p=0,029$ ). Aunque no existieron cambios significativos en la relación E/e', la media alcanzó un valor considerablemente peor, superior a 15 (10,2 basal vs 15,6;  $p=0,07$ ), aunque no significativo. También se observó un incremento del tamaño de la aurícula izquierda (40,3 vs 43,2 mm;  $p=0,015$ ). El NT-proBNP basal se correlacionó con el tamaño auricular izquierdo ( $r= 0,505$ ;  $p= 0,016$ ) y la relación E/e' ( $r= 0,527$ ;  $p= 0,012$ ) en seguimiento. Un trabajo clásico evidenció que la estimulación apical induce una reducción de los índices de relajación del ventrículo izquierdo en animales (119). Sin

embargo el estudio de los cambios que produce la estimulación sobre la función diastólica no se retomó hasta 20 años después. Los estudios recientes que han analizado la función diastólica han hallado deterioro de los parámetros de función diastólica cuantificados en modo M-color (114), una tendencia no significativa al incremento de la relación  $E/e'$  (110, 114), reducción de la tasa pico de llenado ventricular determinada mediante ventriculografía isotópica (120) y disminución de la velocidad de  $e'$ , de la relación  $e'/a'$  (121). La reducción de la velocidad de  $e'$  y  $S'$  se ha correlacionado de forma independiente con la asincronía y con la preexistencia de disfunción diastólica (108). Los estudios que han valorado la aurícula izquierda, han hallado un incremento de su volumen tras estimulación apical (81, 111, 122).

La función ventricular derecha expresada en el índice de Tei derecho y en la velocidad sistólica máxima del anillo tricuspídeo, no mostró deterioro significativo en nuestra serie. En el trabajo de Ichiki et al, incluyendo 76 pacientes con un diseño transversal, el índice de Tei derecho fue mayor en los pacientes que presentaron alto porcentaje de estimulación ventricular (72). Un estudio que incluyó 85 pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 35% con alto porcentaje de estimulación ventricular apical durante al menos 6 meses, comparándolos con 24 controles sanos, no halló diferencias significativas en la función ventricular derecha cuantificada mediante técnicas de doppler tisular. Un estudio transversal halló una prevalencia de disfunción ventricular derecha baja, del 4% tras una media de 6 años de estimulación ventricular derecha (123). En 59 pacientes aleatorizados a estimulación septal o apical, no existieron cambios significativos en la función ventricular derecha cuantificada mediante ventriculografía isotópica en ninguno de los grupos tras 4 años de seguimiento (112). Es más, estudios recientes han aplicado estimulación apical

temporal en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica y asincronía mecánica interventricular, mejorando de forma aguda la función ventricular derecha (124).

Tampoco hubo en nuestro trabajo un aumento significativo de la cuantía de la regurgitación mitral. Los estudios que han valorado los cambios a medio o largo plazo en la cuantía de regurgitación mitral tras estimulación apical generalmente no han hallado un incremento significativo de la misma (10, 23, 72, 86, 107, 114). Sin embargo, un trabajo que incluyó 125 pacientes con bloqueo AV de alto grado con una media de fracción de eyección del 55% aunque sin excluir pacientes con cardiopatía estructural, a los que se implantó marcapasos bicameral, halló un aumento significativo en la cuantía de regurgitación mitral tras 4 años de seguimiento (117).

Pese a que la regurgitación tricuspídea incrementó en el presente trabajo, lo hizo a expensas de un mayor número de pacientes con regurgitación leve (3,8% de pacientes con regurgitación leve basal vs 20,8% en seguimiento;  $p=0,01$ ). Aunque tanto estudios transversales (72) como prospectivos (107), no han hallado un incremento de la regurgitación tricuspídea tras estimulación apical en pacientes sin cardiopatía estructural, el estudio prospectivo de Alizadeh et al, que incluyó 125 pacientes con bloqueo AV de alto grado, halló un aumento significativo de la cuantía de regurgitación tricuspídea tras 4 años de seguimiento (vena contracta basal 0,3 cm vs 0,54 cm en seguimiento;  $p=0,003$ ) (117). En 25 pacientes sin cardiopatía estructural con disfunción sinusal no dependientes de estimulación, se valoró la cuantía de regurgitación tricuspídea en ausencia de estimulación, comparándola con el efecto agudo de la estimulación apical, y se evidenció un incremento de la regurgitación

tricuspídea (vena contracta 0,2 cm vs 0,4 cm durante estimulación;  $p < 0,001$ ) independiente de la interferencia con el electrodo (125).

### **5.3 Biomarcadores de insuficiencia cardíaca: NT-proBNP**

Los niveles basales de NT-proBNP se correlacionaron de forma positiva con los parámetros de asincronía basal. Como se ha expuesto anteriormente, esta relación no se ha analizado en trabajos previos, aunque resulta congruente con los resultados obtenidos tras estimulación apical a largo plazo en pacientes sin cardiopatía estructural (73). También se halló en nuestro trabajo relación del NT-proBNP basal con la edad, hecho que se ha evidenciado en estudios previos (126), siendo la edad un potente predictor independiente de elevación del BNP (127, 128). Esta relación se ha atribuido a reducción del filtrado glomerular, a alteraciones subclínicas de la función diastólica, a la reducción de su efector biológico guanosín-monofosfato cíclico, cuyos niveles se reducen con la edad, incrementando de forma compensadora el BNP y se ha atribuido también a la reducción de los receptores que contribuyen a su eliminación (129).

No se produjeron cambios significativos en los niveles del NT-proBNP después de 3 años de seguimiento ( $390 \pm 1.599$  pg/ml vs  $450 \pm 993,33$  pg/ml;  $p = 0,89$ ). Este hallazgo se ha reproducido en múltiples trabajos previos en pacientes estimulados en ápex con función sistólica conservada y tras periodos de seguimiento variables que oscilan entre 2 meses y 3 años (56-57, 74-75, 85, 114). Sin embargo, numerosos estudios han hallado un incremento significativo de los niveles de NT-proBNP tras estimulación apical en pacientes sin cardiopatía estructural. En pacientes portadores

de marcapasos bicameral, los niveles de BNP se han correlacionado de forma positiva con el porcentaje de estimulación ventricular en estudios transversales (72). En 27 pacientes portadores de marcapasos VVIR con fibrilación auricular lenta y función ventricular conservada, se incrementó el nivel de BNP tras 2 semanas con alto porcentaje de estimulación ventricular. Un trabajo que comparó la capacidad funcional en los distintos modos de estimulación, aunque sin valorar el porcentaje de estimulación ventricular en cada grupo, el modo AAI obtuvo los menores niveles de BNP, la DDD intermedios y la VVI los niveles más elevados (71). En cambio en 67 pacientes con función sistólica conservada y estimulación apical DDDR o VVIR, los niveles de BNP incrementaron en los primeros 30 días de forma significativa en ambos grupos, siendo superiores en el grupo DDDR aunque ambos grupos presentaron un porcentaje de estimulación ventricular similar, superior al 90% (130).

Como se ha expuesto previamente, los niveles de NT-proBNP en seguimiento se correlacionaron positivamente con la asincronía mecánica, siendo mayor el índice de asincronía intraventricular de Bax en el grupo de pacientes con NT-proBNP>300 pg/ml.

El NT-proBNP basal no se correlacionó con parámetros de asincronía, geometría ni función sistólica en seguimiento, pero sí lo hizo con el tamaño auricular izquierdo ( $r=0,505$ ;  $p=0,016$ ) y la relación E/e' en seguimiento ( $r=0,527$ ;  $p=0,012$ ). No se disponen de análisis similares que valoren la correlación de los biomarcadores basales con parámetros ecocardiográficos tras estimulación, aunque en trabajos previos el BNP se ha relacionado con la función diastólica en pacientes con función sistólica preservada (131, 132).



Finalmente, aunque se han descrito previamente niveles superiores de BNP en mujeres, en nuestra serie no se halló relación de los niveles de NT-proBNP con el género en la determinación basal ni en seguimiento (126, 127). Tampoco existió correlación significativa basal ni en seguimiento con el grado funcional NYHA, la anchura del QRS estimulado, la fracción de eyección, ni con parámetros de geometría ventricular.

#### **5.4 Repercusión clínica**

En la presente serie de pacientes sin cardiopatía estructural, la estimulación en ápex de ventrículo derecho no produjo deterioro significativo del grado funcional NYHA después de tres años de seguimiento, con un 83,3% de pacientes en GF I-II (83,3 % basal vs 87,5 % de pacientes en GF I-II en seguimiento;  $p = 0,06$ ). Debe destacarse también el hecho de que 3 pacientes, representando el 8,57 % de los 35 pacientes inicialmente incluidos, fallecieron por ictus antes de completar el seguimiento. Se trata de 3 mujeres de 75, 72 y 86 años, presentando dos de ellas fibrilación auricular paroxística documentada previa al implante y recibiendo anticoagulación oral.

Como se desarrolló previamente, múltiples trabajos previos han asociado la estimulación en ápex de ventrículo derecho con el deterioro clínico. En el estudio MOST, que no excluyó pacientes sin cardiopatía estructural, la estimulación secuencial aurículo-ventricular no resultó superior a la monocameral ventricular en términos de supervivencia libre de ictus. Sin embargo, sí obtuvo mejores resultados en calidad de vida y menor incidencia de fibrilación auricular e ingresos por insuficiencia cardiaca (49). Un subanálisis posterior evidenció que el principal predictor de insuficiencia

cardiaca, independientemente de la fracción de eyección basal, fue el porcentaje de estimulación ventricular (50). La anchura del QRS estimulado resultó también predictor independiente de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en este subanálisis existe la posibilidad de que los pacientes que sufrieran deterioro clínico o que presentasen un complejo QRS más ancho fuesen aquellos con función ventricular basal más patológica, cuestión que no se incluye en el análisis (51), aunque este hallazgo se corroboró en el estudio PREDICT-HF en pacientes sin cardiopatía estructural (52).

En una serie de 55 pacientes con fibrilación auricular aislada que recibieron estimulación apical tras ablación del nodo, después de un seguimiento superior a 3 años el grado funcional mejoró significativamente en los pacientes que no presentaron asincronía mecánica y opuestamente se deterioró en los pacientes con asincronía (49% del total), en paralelo al deterioro de la fracción de eyección (10). Un trabajo que incluyó 43 pacientes con función sistólica conservada halló un deterioro significativo del grado funcional NYHA y una incidencia de insuficiencia cardiaca del 25% en el primer año tras el inicio de la estimulación apical, considerando como tal a la aparición o empeoramiento de la disnea y requiriendo hospitalización un 9,3% del total. Cabe destacar el hecho de que en los 2 últimos trabajos expuestos (10, 82), el deterioro supuso el cambio de una media de grado funcional NYHA de 1,8 a 2,2 (10) y de 1,6 a 2,2 (82) respectivamente, por lo que pese a la significación estadística alcanzada, la significación clínica es criticable por lo difícilmente valorable que resulta la comparación.

En un estudio retrospectivo de 102 pacientes mayores de 72 años con disfunción sinusal, después de un seguimiento próximo a 3 años, los pacientes con mayor porcentaje de estimulación presentaron mayor mortalidad global y tasas superiores de insuficiencia cardíaca; a pesar de que en este estudio no se excluyeron pacientes con cardiopatía estructural, la fracción de eyección media fue normal (133).

Una cohorte retrospectiva de 304 pacientes con función sistólica preservada y alto porcentaje de estimulación ventricular presentó un 26% de insuficiencia cardíaca de novo tras 7,8 años de seguimiento, incrementando la mortalidad en este grupo. Fueron predictores independientes de insuficiencia cardíaca la edad, la anchura del QRS estimulado y la presencia de enfermedad coronaria. En esta serie el 67% de los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca lo hicieron después de más de 3 años de estimulación, por lo que no puede descartarse que un periodo de seguimiento más prolongado en nuestro trabajo pudiera revelar resultados clínicos adversos (3).

Las comparaciones establecidas entre la estimulación apical y otros sitios de estimulación también han aportado datos acerca de la aparición de insuficiencia cardíaca y la capacidad de esfuerzo. Una serie de 24 pacientes con fibrilación auricular sin cardiopatía estructural fue asignada aleatoriamente a estimulación apical o septal. Tras dos años de seguimiento, la distancia en el test de 6 minutos fue significativamente menor en el grupo que recibió estimulación apical ( $368 \pm 12$  m vs  $325 \pm 12$  m;  $p < 0,05$ ), mientras que incrementó en los pacientes estimulados en septo ( $346 \pm 16$  m vs  $411 \pm 8$  m;  $p < 0,001$ ) de forma independiente a los cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (21). Un metaanálisis que incluyó 20 ensayos clínicos que habían comparado la estimulación apical con la no apical, halló

una mejoría en el grado funcional NYHA y en la distancia recorrida en el test de 6 minutos en seguimiento en los pacientes no estimulados en ápex, si bien no halló diferencias significativas entre ambos grupos ni empeoramiento en seguimiento en los pacientes estimulados en ápex. Únicamente un estudio de los incluidos en el metaanálisis analizó la mortalidad, sin encontrar diferencias significativas entre la estimulación apical y la no apical (134).

Existe por otro lado un nutrido cuerpo de evidencia que sostiene la ausencia de repercusión clínica significativa de la estimulación apical en pacientes sin cardiopatía estructural. En primer lugar, la que procede de los estudio realizados tras ablación del nodo e implante de marcapasos en pacientes con fibrilación auricular. En el estudio Ablate and Pace, 1 año después de realizar ablación del nodo AV e iniciar estimulación apical en 156 pacientes con fibrilación auricular, se produjo mejoría significativa del grado funcional (2.1 vs 1.9;  $p=0,0001$ ) y de la calidad de vida (15). Otro trabajo realizado tras ablación del nodo y estimulación apical en fibrilación auricular incluyó a 350 pacientes, el 35% de ellos con FE <30%, comparándose con controles en fibrilación auricular a los que no se realizó ablación ni implante. Después de 36 meses, la mortalidad fue superior a la esperada (78 pacientes), siendo predictores de mortalidad el antecedente de infarto, de insuficiencia cardíaca o la necesidad de tratamiento farmacológico tras la ablación. Sin embargo, en los pacientes sin cardiopatía estructural a los que se realizó ablación de nodo e implante de marcapasos, la supervivencia fue similar a la de los controles (18). El estudio PAVE aleatorizó 184 pacientes con función ventricular heterogénea, comparando la estimulación biventricular con la apical tras ablación del nodo. Tras 6 meses, los pacientes que recibieron estimulación biventricular presentaron mejor fracción de eyección y

capacidad de esfuerzo en el test de los 6 min pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad, y como se expuso previamente, en el análisis por subgrupos pre-especificado la estimulación biventricular únicamente aportó beneficios en la capacidad funcional entre pacientes con fracción de eyección basal <45% o grado funcional basal NYHA > II (22).

Tampoco numerosos trabajos realizados con objeto de valorar los efectos de minimizar la estimulación ventricular han hallado un beneficio significativo respecto al grado funcional, los ingresos por insuficiencia cardiaca o la mortalidad. Un estudio aleatorizado que incluyó 177 pacientes con disfunción sinusal, asignándolos a estimulación AAIR versus DDDR, encontró tasas superiores de fibrilación auricular en los pacientes que recibieron estimulación bicameral, pero no halló diferencias en la mortalidad, insuficiencia cardiaca o incidencia de tromboembolismo después de 2,9 años de seguimiento (113). El estudio SAVE PACe, ensayo clínico que incluyó 1065 pacientes con disfunción sinusal y conducción AV preservada, sin excluir pacientes con cardiopatía estructural, comparó los efectos de la estimulación DDD convencional (con un porcentaje de estimulación ventricular del 99% en la serie) con la estimulación DDD con histéresis auriculo-ventricular que permite minimizar el porcentaje de estimulación ventricular (alcanzando un 9.1% de estimulación ventricular). Tras un seguimiento próximo a 2 años, la estimulación DDD con histéresis AV obtuvo menores tasas de fibrilación auricular persistente, sin mostrar diferencias en relación a hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (2,8% vs 3,1%;  $p=0,62$ ). Aunque no fue un objetivo pre-especificado, la mortalidad fue similar en ambos grupos (4,9 vs 5,4%;  $p=0,54$ ) (54). Un registro que incluyó 8777 pacientes con disfunción sinusal y estimulación AAI o DDD sin excluir pacientes con cardiopatía estructural y con un

seguimiento de 12 años, si halló inicialmente una menor mortalidad global en los pacientes estimulados en modo AAI, aunque estas diferencias desaparecieron al estratificar según antecedente de fibrilación o flutter auricular (55). Con ecocardiografía doppler tisular y tridimensional se ha objetivado que tras 1 año de estimulación, el modo DDD induce mayor asincronía que el AAI, así como caída de la fracción de eyección respecto a la basal pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en seguimiento, ni tampoco en el grado funcional. Aunque ambos grupos experimentaron mejoría en distancia en el test de 6 minutos respecto a su situación basal, a este respecto la estimulación AAI si resultó superior (446 m vs 500 m;  $p<0,05$ ) (56).

Algunos trabajos que han comparado los resultados clínicos de la estimulación apical con otros sitios de estimulación no han hallado diferencias. En un grupo de 98 pacientes con función sistólica heterogénea aleatorizados a estimulación apical versus septal, no se encontraron diferencias significativas en la capacidad de esfuerzo después de 18 meses de estimulación (135). Un estudio aleatorizado que incluyó 122 pacientes sin cardiopatía estructural, asignándolos a estimulación apical o en tracto de salida de ventrículo derecho, no halló diferencias en la mortalidad global ni cardiovascular a largo plazo después de 10 años de seguimiento (odds ratio para la mortalidad global= 0,96; IC 95% 0,57-1,65;  $p=0,89$  y odds ratio para la mortalidad cardiovascular= 1,04; IC 95% 0,45-2,41;  $p=0,93$ ) (136). Otro trabajo aleatorizó 59 pacientes sin indicación de DAI o TRC a estimulación apical o septal. Después de 4 años de seguimiento, en presencia de porcentajes de estimulación ventricular similares y cercanos al 100%, no se hallaron diferencias en el grado funcional NYHA entre ambos grupos ( $1,2 \pm 0,4$  versus  $1,4 \pm 0,6$ ;  $p= 0,19$ ) (112).

Tampoco la estimulación biventricular ha demostrado aportar beneficios clínicos sobre la apical en pacientes sin cardiopatía estructural. En 50 pacientes con una media de FE del 59% asignados de forma aleatoria a estimulación bicameral versus tricameral, no existieron diferencias entre ambos grupos en el grado funcional ni en la distancia recorrida en el test de 6 minutos tras 1 y 3 años de seguimiento (115, 85). En el ensayo clínico multicéntrico PACE, que incluyó 177 pacientes sin cardiopatía estructural, la estimulación biventricular no aportó beneficios sobre la apical respecto a hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca ni en la calidad de vida o en la distancia recorrida en el test de 6 minutos después de 1 y 2 años de seguimiento (83, 84). El estudio PREVENT-HF, que incluyó 108 pacientes sin antecedente de insuficiencia cardíaca, algunos de ellos con cardiopatía estructural, aleatorizados a estimulación apical versus biventricular con alto porcentaje de estimulación esperado, no halló diferencias entre ambos grupos respecto a hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca u otras causas cardiovasculares tras 1 año de seguimiento (86).

## 5.5 Limitaciones

El estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el estudio se realizó en un centro hospitalario de tercer nivel que recibe pacientes de áreas geográficas remotas, por lo que numerosos casos no fueron incluidos en el estudio al no ser posible realizar el seguimiento en nuestro centro. En segundo lugar, el tamaño muestral puede haber impedido detectar diferencias en los parámetros de asincronía, si bien el diseño no se realizó en base al análisis de los mismos como objetivo principal.

El hecho de realizar el ecocardiograma basal tras el inicio de la estimulación con objeto de valorar los cambios de la misma a medio plazo, impide valorar en qué porcentaje de pacientes se indujo asincronía de forma aguda, y eleva la prevalencia de asincronía en el registro basal, lo que posiblemente justifique la imposibilidad de encontrar diferencias a largo plazo.

Los parámetros de programación de los dispositivos bicamerales pueden haber influido en la asincronía auriculo-ventricular y en los índices de Tei. No obstante los pacientes recibieron la programación según el protocolo habitual, que no se optimizó electrocardiográfica ni ecocardiográficamente.

La repercusión clínica se valoró únicamente mediante el grado funcional NYHA. No obstante este ha sido un objetivo de valoración clínico en múltiples trabajos previos (10, 15, 22).



## 6. CONCLUSIONES

1. La estimulación permanente en ápex de ventrículo derecho no tiene efectos deletéreos sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
2. La estimulación apical no se asoció a un deterioro en los parámetros ecocardiográficos de asincronía mecánica en esta serie.
3. Los volúmenes e índices de esfericidad sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo incrementaron de forma significativa.
4. El incremento de los índices de esfericidad sistólica y diastólica en seguimiento se correlacionaron con geometrías basales menos favorables.
5. No se produjo un incremento significativo de los niveles de NT-proBNP en seguimiento.
6. No se evidenció deterioro clínico en términos de grado funcional NYHA en los pacientes incluidos en esta serie.
7. Ante estos hallazgos, la estimulación en ápex de ventrículo derecho en pacientes sin cardiopatía estructural resulta segura.
8. Sin embargo, puesto que se inducen cambios significativos en la geometría ventricular izquierda, debe plantearse que los pacientes portadores de marcapasos, aún sin cardiopatía estructural, reciban un seguimiento clínico y ecocardiográfico.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliot PM, Gorenek et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329.
2. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:744-9.
3. Zhang XH, Chen H, Siu CW, Yiu KH, Chan WS, Lee KL, Chan HW, Lee SW, Fu GS, Lau CP, Tse HF. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(2):136-41.
4. Wyman BT, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh E. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol*. 1999;276:H881-H891.
5. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J, Jimenez M. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766-3772.
6. Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, Bretschneider HJ, Hellige C. Comparison of the effects of right atrial, right ventricular apex, and atrioventricular sequential

pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency: a laboratory investigation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11:394-403.

7. Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:484-98.
8. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DK, Chang CH. Developmental sequelae of fixed rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiological, hemodynamic and histopathologic evaluation. *Am Heart J.* 1990;119:1077-83.
9. Van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WY, Cleutjens JP, Reneman RS. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation.* 1998;98:588-95.
10. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1642-8
11. Furman S, Schwedel JB. An intracardiac pacemaker for Stokes-Adams seizures. *N Engl J Med.* 1959;261:943-48.
12. Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol.* 1925;37C:275-82.
13. Eber LM, Berkovits BV, Matloff JM, Gorlin R, Cooke JM. Dynamic characterization of premature ventricular beats and ventricular tachycardias. *Am J Cardiol.* 1974;33:378-383.

14. Miyazawa K, Honna T, Haneda T, Shirato K, Nakajima T, Arai T. Dynamic geometry of the left ventricle during ventricular pacing: correlation with cardiac pumping action. *Tohoku J Exp Med.* 1978;124:261-266.
15. Kay G, Ellenbogen K, Giudici M, Redfield M, Jenkins L, Mianulli M, Wilkoff B, and the APT investigators. The Ablate and Pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 1998;2:121-135.
16. Twidale N, Manda V, Nave K, Seal A. Predictors of outcome after radiofrequency catheter ablation of the auriculoventricular node for atrial fibrillation and congestive heart failure. *Am Heart J.* 1998;136:647-57.
17. Twidale N, Manda V, Holliday R, Boler S, Sparks L, Crain J, Carrier S. Mitral regurgitation after atrioventricular node catheter ablation for atrial fibrillation and heart failure: acute hemodynamic features. *Am Heart J.* 1999;138:1166-75.
18. Ozcan C, Jahangir A, Friedman P, Patel P, Munger T, Rea R, Lloyd M, Packer D, Hodge D, Gersh B, Hammill S, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;34:1043-51.
19. Poçi D, Backman L, Karlsson T, Edvardsson N. New or aggravated heart failure during long-term right ventricular Pacing after AV junctional catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:209-216.
20. Bourke J, Hawkins T, Keavey P, Tynan M, Jamieson S, Behulova R, Furniss S. Evolution of right ventricular function during permanent pacinf from either

right apex or outflow tract following AV-junctional ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2002;4:219-228.

21. Tse H, Wong K, Siu C, Tang M, Tsang V, Lau C. Impacts of ventricular rate regularization pacing at right ventricular apical vs septal sites on left ventricular function and exercise capacity in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11:594-600.
22. Doshi R, Daroud E, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan M, Pires L. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (The PAVE Study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1160-65.
23. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, Vardas P, Bongiorni MG, Bergfeldt L, Menozzi C, Musso G, optimal pacing site (OPSITE) study investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:712-722.
24. Karpawich P, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial septal and apical single chamber heart pacing in the young. *PACE*. 1997;20:1983-1988.
25. Karpawich P, Rabah R, Haas J. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1372-1377.
26. Tantengco MV, Thomas R, Karpawich P. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2093-100.

27. Villain E, Coatedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1682-7.
28. Vatasescu R, Shalghanov T, Paprika D, Koryei L, Prodan Z, Bodor G, Szatmari A, Szili-Torok T. Evolution of left ventricular function in paediatric patients with permanent right ventricular pacing for isolated congenital heart block: a medium term follow-up. *Europace.* 2007;9:228-232.
29. Chen C, Wang J, Lin M, Lu C, Wu K, Chiu S, Chiu H, Wu E, Lue H, Wu M. Dilated cardiomyopathy after long-term right ventricular apical pacing in children with complete atrioventricular block: role of setting of ventricular pacing. *J Card Fail.* 2009;8:681-8.
30. Silvetti M, Drago F, Ravà L. Determinants of early dilated cardiomyopathy in neonates with congenital complete atrioventricular block. *Europace.* 2010;12:1316-21.
31. Hong W, Yung T, Lun K, Wong S, Cheung Y. Impact of right ventricular pacing on three-dimensional global left ventricular dyssynchrony in children and young adults with congenital and acquired heart block associated with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:700-706.
32. Kim J, Friedman R, Eidem B, Cannon B, Arora G, O'Brian Smith E, Fenrich A, Kertesz N. Ventricular function and long-term pacing in children with congenital complete atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:373-77.



33. Sagar S, Shen W, Asirvatham S, Cha Y, Espinosa R, Friedman P, Hodge D, Munger T, Porter C, Rea R, Hayes D, Jahangir A. Effect of long-term right ventricular pacing in young adults with structurally normal heart. *Circulation*. 2010;121:1698-1705.
34. Friedberg M, Dubin A, Van Hare G, McDaniel G, Niksch A, Rosenthal D. Acute effects of single-site pacing from the left and right ventricle on ventricular function and ventricular-ventricular interactions in children with normal hearts. *Congenit Heart Dis*. 2009;5:356-61.
35. Friedberg M, Dubin A, Van Hare G, McDaniel G, Niksch A, Rosenthal D. Pacing-induced electromechanical ventricular dyssynchrony does not acutely influence right ventricular function and global hemodynamics in children with normal hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:539-544.
36. Vanagt W, Verbeek X, Delhaas T, Mertens L, Daenen W, Prinzen F. The left ventricular apex is the optimal site for pediatric pacing: correlation with animal experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:837-843.
37. Gebauer R, Tomek V, Kubus P, Rázek V, Matekta T, Salameh A, Kostelka M, Janousek J. Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: implications for lead placement. *Europace*. 2009;11:1654-59.
38. Van Geldorp I, Vanagt W, Bauersfeld U, Tomaske M, Prinzen F, Delhaas T. Chronic left ventricular pacing preserves left ventricular function in children. *Pediatr Cardiol*. 2009;30: 125-132.
39. Van Geldorp I, Delhaas T, Gebauer R, Frias P, Tomaske M, Friedberg M, Tisma-Dupanovic S, Elders J, Früh A, Gabbarini F, Kubus P, Illikova V, Tsao S, Blank

AC, Hiippala A, Sluysmans T, Karpawich P, Clur SA, Ganame X, Collins KK, Dann G, Thambo JB, Trigo C, Nagel B, Papagiannis J, Rackowitz A, Marek J, Nürnberg J, Vanagt W, Prinzen F, Janousek J, Working group of cardiac dysrhythmias and electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey. *Heart*. 2011;24:2051-5.

40. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, Jackson K, Michelucci A, Colella A, Eastman W, Valsecchi S, Hettrick D Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1634-41.
41. Fornwalt B, Cummings R, Arita T, Delfino J, Fyfe D, Campbell R, Strieper M, Oshinski J, Frias P. Acute pacing-induced dyssynchronous activation of the left ventricle creates systolic dyssynchrony with preserved diastolic synchrony. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:483-88.
42. Yoon H, Jin S, Her S, Lee J, Shin W, Kim J, Oh Y, Lee M, Seung K, Rho T, Kim J. Acute changes in cardiac synchrony and output according to RV pacing sites in Koreans with normal cardiac function. *Echocardiography*. 2009;26:665-674.
43. Delgado V, Tops L, Trines S, Zeppenfeld K, Marsan N, Bertini M, Holman E, Schalij M, Bax J. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2:135-145.
44. Verma A, Lemler M, Zeltser H, Scott W. Relation of right ventricular pacing site to left ventricular mechanical synchrony. *Am J Cardiol*. 2010;106:806-809.

45. Ji L, Hu W, Yao J, Yu J, Chen C, Yong Y, Zhou L, Xu D. Acute mechanical effect of right ventricular pacing at different sites using velocity vector imaging. *Echocardiography*. 2010;27:219-27.
46. Ten Cate T, Scheffer M, Sutherland G, Verzijlbergen F, van Hemel N. Right ventricular outflow and apical pacing comparably worsen the echocardiographic normal left ventricle. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:672-77.
47. Andersen HR, Theusen L, Bagger JP, Vestrelund T, Thomsen PEB. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet*. 1994;344:1523-8.
48. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts R, Yusuf S, Gillis A, Sami M, Talajic M, Tang A, Klein G, Lau C, Newman M, the Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2000;342:1385-91.
49. Lamas G, Lee K, O'Sweeney M, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak R, Flaker G; Schron E, Orav J, Hellkamp A, Goldman L, for the Mode Selection Trial in Sinus-node dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus –node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:1854-62.
50. O'Sweeney M, Hellkamp A, Ellenbogen K, Greenspoon A, Freedman R, Lee K, Lamas G, for the Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107:2932-37.

51. Shukla H, Hellkamp A, James E, Flaker G, Lee K, O'Sweeney M, Lamas G, on behalf of the Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Heart failure hospitalization is more common in pacemaker patients with sinus node dysfunction and a prolonged paced QRS duration. *Heart Rhythm*. 2005;2:245-51.
52. Chen S, Yin Y, Lan X, Liu Z, Ling Z, Su L, Kiuchi M, Li X, Zhong B, Krucoff M, the PREDICT-Heart Failure study international group. Paced QRS duration as a predictor for clinical heart failure events during right ventricular apical pacing in patients with idiopathic complete atrioventricular block: results from an observational cohort study (PREDICT-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:352-59.
53. Toff W, Camm J, Skehan D, for the United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE) Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med*;353:145-55.
54. O'Sweeney M, Bank A, Nsah E, Koullick M, Zeng Q, Hettrick D, Sheldon T, Lamas G, for the search AV extension and managed ventricular pacing for promoting atrioventricular conduction (SAVE PACE) trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation to sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1000-8.
55. Fored C, Granath F, Gadler F, Blomqvist P, Rynder J, Linde C, Ekbom A, Rosenqvist M. Atrial vs. dual-chamber cardiac pacing in sinus node disease: a registrar-based cohort study. *Europace*. 2008;10:825-31.
56. Albertsen A, Nielsen J, Poulsen S, Mortensen T, Pedersen A, Hansen P, Jensen H, Egeblad H. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D

echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace*. 2008;10: 127-33.

57. Miyamoto M, Kimura Y, Hosoda J, Matsumoto K, Matsushita K, Ishikawa T, Umemura S. Does reducing unnecessary right ventricular pacing improve sympathetic activity and innervation of heart in sinus node disease patients? MVP and SafeR study. *Int Heart J*. 2012;53:353-58.
58. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
59. Steinberg J, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, Andrews M, Brown M, Hall W, Zareba W, Moss AJ, for the MADIT II investigators. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:359-65.
60. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288:3115-3123.
61. Sharma A, Rizo-Patron C, Hallstrom A, O'Neill G, Rothbart S, Martins J, Roelke M, Steinberg J, Greene H, DAVID investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm*. 2005;2:830-834.

62. Hayes JJ, Sharma AD, Love JC, Herre JM, Leonen AO, Kudenchuck PJ. Abnormal conduction increases risk of adverse outcomes from right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1628-33.
63. Kutalek S, Sharma A, McWilliams M, Wilkoff B, Leonen A, Hallstrom A, Kudenchuk P, and the DAVID investigators. Effect of pacing for soft indications on mortality and heart failure in the dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *PACE.* 2008;31:828-37.
64. Olhansky B, Day J, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, Brown S, Lerew D. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of unnecessary RV pacing with AVSH in ICDs) study. *Circulation.* 2007;115:9-16.
65. Wilkoff B, Kudenchuk P, Buxton A, Sharma A, Cook J, Bhandari A, Biehl M, Tomassoni G, Leonen A, Klevan L, Hallstrom A, for the DAVID II investigators. The DAVID (Dual chamber and VVI implantable defibrillator) II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:872-80.
66. Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2004; 346:119-128.
67. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2357-68.

68. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948-54.
69. Del Ry S, Cabiati M, Lionetti V, Simioniuc A, Caselli C, Prescimone T, Emdin M, Gianessi D. Asymmetrical myocardial expression of natriuretic peptides in pacing-inducer heart failure. *Peptides.* 2009;30:1710-1713.
70. Kindermann M, Henen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right apical stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. The Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1927-37.
71. Wu X, Seino Y, Ogura H, Fukuma N, Katoh T, Takano T. Plasma natriuretic peptide levels and daily physical activity in patients with pacemaker implantation. *Jpn Heart J.* 2001;42:471-482.
72. Ichiki H, Oketani N, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Ogawa M, Saihara K, Okui H, Fukudome T, Shinasato T, Kubozono T, Ninomiya Y, Matsushita T, Otsuji Y, Tei C. Effect of right ventricular apex pacing on the Tei index and brain natriuretic peptide in patients with a dual-chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:985-90.
73. Kawanishi Y, Ito T, Suwa M, Terasaki F, Futai R, Kitaura Y. Effect of left ventricular dyssynchrony on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with long-term right ventricular apical pacing. *Int Heart J.* 2008;49:165-73.

74. Sadowski M, Wozakowska-Kaplon B. The influence of permanent cardiac pacing on plasma levels of B-type natriuretic peptides in patients with sick sinus syndrome. *Cardiol J* 2008;15:39-42.
75. Psychari S, Apostolou T, Iliodromitis E, Charalampoulos A, Kremastinos D. DDR pacing results in left ventricular asynchrony with preservation of ejection fraction and NT-proBNP: a prospective study in sick sinus syndrome and normal ventricular function. *Int J Cardiol.* 2010;144:310-12.
76. O'Sweeney M, Prinzen F. Ventricular pump function and pacing. *Physiological and clinical integration. Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2008;1:127-39.
77. Pap R, Gallardo R, Rónaszéki D, Agoston G, Traykov VB, Sághy L, Varga A, Forster T. The role of pacing-induced dyssynchrony in left ventricular remodeling associated with long-term right ventricular pacing for atrioventricular block. *J Electrocardiol.* 2012 ;45:357-60
78. Zhang Q, Fang F, Yip G, Chan J, Shang Q, Fung W, Chan A, Liang Y, Yu C. Difference in prevalence and pattern of mechanical dyssynchrony in left bundle branch block occurring in right ventricular apical pacing versus systolic heart failure. *Am Heart J.* 2008;156:989-95.
79. Fang F, Chan J, Yip G, Xie J, Zhang Q, Fung J, Lam Y, Yu C. Prevalence and determinants of left ventricular systolic dyssynchrony in patients with normal ejection fraction received right ventricular apical pacing: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:109-118.
80. Nahlawi M, Waligora M, Spies S, Bonow R, Kadish A, Goldberger J. Left ventricular function during and after right ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1883-8.



81. Xie J, Fang F, Zhang Q, Chan J, Yip G, Sanderson J, Lam Y, Yan B, Yu C. Left atral remodeling and reduced atrial pump function after chronic right ventricular apical pacing in patients with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2012;157:364-69.
82. Kachboura S, Ben Halima A, Fersi I, Marrachi S, Zanaoui W, Kammoun I. Assessment of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after cardiac pacing in patients with preserved left ventricular systolic function. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2008;57:29-36.
83. Yu C, Chan J, Zhang Q, Omar R, Yip G, Hussin A, Fang F, Lam K, Chan H, Fung J. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med.* 2009;361:2123-34.
84. Chan J, Fang F, Zhang Q, Fung J, Razali O, Azlan H, Lam K, Chan H, Yu C. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2533-2540.
85. Albertsen A, Mortensen P, Jensen H, Poulsen S, Egeblad H, Nielsen J. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:767-72.
86. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Fernández de la Concha J, Navarro X, Navarro-López F, de Teresa E. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail.* 2011;13:633-41.

87. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM III, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation*. 2008;117:e350–e408.
88. Tracy CM, Epstein AF, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NAM III, Ferguson TB Jr, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy on cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:e127-45.
89. Tischler MD, Niggel J, Borowski DT, LeWinter MM. Relation between left ventricular shape and exercise capacity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:751-7
90. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi EF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989;63:1167-1173.

91. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-66.
92. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11(9):849-56.
93. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, Lazarus A, Alonso C, Vandrell MC, Mugica J, Ritter P. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:137-43.
94. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, Berthelot J, Chaleil D, Dupuis JM, Victor J, Geslin P. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-6.
95. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-22.
96. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tomassi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-9.

97. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
98. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, Zanon F, Baracca E, Roncon L, Padeletti L, Barold S. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:1456-62.
99. Nunes MC, Abreu C, Ribeiro A, Barbosa M, Rincon L, Reis R, Rocha M. Effect of pacing-induced ventricular dyssynchrony on right ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:155-162.
100. Su Y, Pan W, Gong X, Cui J, Shu X, Ge J. Relationship between paced QRS duration and left cardiac structures and function. *Acta Cardiol*. 2009;64:231-238.
101. Inoue K, Okayama H, Nishimura K, Saito M, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Suzuki J, Ogimoto A, Funada J, Higaki J. Right ventricular septal pacing preserves global left ventricular longitudinal function in comparison with apical pacing. Analysis of speckle tracking echocardiography. *Circ J*. 2011;75:1609-1615.
102. Takemoto Y, Hasebe H, Osaka T, Yokoyama E, Kushiya Y, Suzuli T, Kuroda Y, Ichikawa C, Kamiya K, Kodama I. Right ventricular septal pacing preserves long-term left ventricular function via minimizing pacing-induced left ventricular dyssynchrony in patients with normal baseline QRS duration. *Circ J*. 2009;73:1829-1835.

103. Ng A, Allman C, Vidaic J, Tie H, Hopkins A, Leung D. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third- degree heart block. *Am J Cardiol.* 2009;103:1096-1101.
104. Leong DP, Mitchell AM, Salna I, Brooks AG, Sharma G, Lim HS, Alasady M, Barlow M, Leitch J, Sanders P, Young GD. Long-term mechanical consequences of permanent right ventricular pacing: effect of pacing site. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;10:1120-6.
105. Wolber T, Haegali L, Huerlimann D, Brunckhorst C, Lüscher T, Duru F. Altered left ventricular contraction pattern during right ventricular pacing: assessment using real-time three-dimensional echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:76-81.
106. Catanzariti D, Maines M, Manica A, Angheben C, Varbaro A, Vergara G. Permanent His-bundle pacing maintains long-term ventricular synchrony and left ventricular performance, unlike conventional right ventricular apical pacing. *Europace.* 2013;15:546-553.
107. Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, Panou F, Rigopoulos A, Paraskevaidis I, Kremastinos D. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:354-362.
108. Fang F, Zhang Q, Chan J, Xie JM, Fung J, Yip G, Lam Y, Chan A, Yu CM. Deleterious effect of right ventricular pacing on left ventricular diastolic function and the impact of pre-existing diastolic disease. *Eur Heart J.* 2011;32:1891-99.

109. Wang F, Shi H, Wang J, Yan Q, Jin W, Zhang J, Meng W, Zhang F, Chen G, Sun B. Right ventricular outflow pacing induces less regional wall abnormalities in the left ventricle compared with apical pacing. *Europace*. 2012;14:351-357.
110. Chiladakis J, Koutsogiannis N, Kalogeropoulos A, Arvanitis P, Alexopoulos D. Adverse effects of continuous ventricular pacing in patients with slower atrial fibrillation and normal left ventricular systolic function. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13:130-136.
111. Choi B, Cho K, Kim S, Song Y, Lee H, Kim T. Impact of right ventricular apical pacing and its frequency on left atrial function. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20:42-48.
112. Domenichini G, Sunthorn H, Fleury E, Foulkes H, Stettler C, Burri H. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. *Eur J Int Med*. 2012;23:621-27.
113. Nielsen J, Kristensen L, Andersen H, Mortensen P, Pedersen P, Pedersen A. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:614-23.
114. Chiladakis J, Koutsogiannis N, Kalogeropoulos A, Zagli F, Arvanitis P, Alexopoulos D. Unfavourable effects of continuous, atrial-synchronised ventricular pacing on ventricular systolic and diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction: usefulness of tissue and colour Doppler echocardiography. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48:335-40
115. Albertsen A, Nielsen J, Poulsen S, Mortensen P, Pedersen A, Hansen P, Jensen H, Egeblad H. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in

patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD® pacing in 50 consecutive patients. *Europace*. 2008;10:314-320.

116. Sato-Iino T, Watanabe H, Koyama T, Iino K, Kosaka T, Ito H. The prevalence of apical wall motion abnormalities in patients with long-term right ventricular apical pacing. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:556-564.
117. Alizadeh A, Sanati H, Karimi M, Yazdi A, Rad M, Haghjoo M, Emkanjoo Z. Induction and aggravation of atrioventricular valve regurgitation in the course of chronic right ventricular apical pacing. *Europace*. 2011;13:1587-1590.
118. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:281-8.
119. Zile M, Blaustein A, Shimizu G, Gaasch W. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:702-9.
120. Tse H, Wong K, Siu C, Zhang X, Ho W, Lau C. Upgrading pacemaker patients with right ventricular pacing to right ventricular septal pacing improves left ventricular performance and functional capacity. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:901-905.
121. Wang Y, Lin Y, Liu Y, Lee J, Chen Y, Lee H, Lin L, Ho Y, Chen W. The immediate effects of pacemaker-related electric remodeling on left ventricular function in patients with sick sinus syndrome. *Europace*. 2009;11:1660-1665.
122. Xie J, Fang F, Zhang Q, Sanderson J, Chan J, Lam Y, Yu C. Acute effects of right ventricular apical pacing on left atrial remodeling and function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:856-862.

123. Porapakham P, Porapakham P, Assaahanrit J, Kijsanayotin B, Shing KW. Impact of right ventricular pacing on right ventricular function. *J med Assoc Thai.* 2012;95 (Suppl 8): S44-50.
124. Hardziyenka M, Surie S, de Groot J, de Bruin-Bon H, Knops R, Remmelink M, Yong Z, Baan J, Bouma B, Bresses P, Tan H. Right ventricular pacing improves haemodynamics in right ventricular failure from pressure overload: an open observational proof-of-principle study in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Europace.* 2011;13:1753-1759.
125. Vaturi M, Kusniec J, Shapira Y, Nevzoro R Yedidya I, Weisenberg D, Monakier D, Strasberg B, Sagie A. Right ventricular pacing increases tricuspid regurgitation grade regardless of the mechanical interference to the valve by the electrode. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:550-553.
126. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-82.
127. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002;90:254-8.
128. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinant and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:345-53.



129. Kawai K, Hata K, Tanaka K, Kubota Y, Inoue R, Masuda E, Miyazaki T, Yokoyama M. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol.* 2004;93:719-23.
130. Kafkas N, Patsilnakos S, Makris K, Chlapoutakis G, Christou A, Dagadaki O, Babalis D. Brain natriuretic peptide: a marker of cardiac dysfunction with ventricular or dual-chamber pacing. *Acta Cardiol.* 2011;66:589-94.
131. Lubien E, DeMaría A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel A. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recording. *Circulation.* 2002;105:595-601.
132. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, Hori M. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:55-60.
133. Steinbach M, Douchet MP, Bakouboula B, Bronner F, Chauvin M. Outcome of patients aged over 75 years who received a pacemaker to treat sinus node dysfunction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:89-96.
134. Weizong W, Zhongsu W, Yujiao Z, Mei G, Jiangrong W, Yong Z, Xinxing X, Yinglong H. Effects of right ventricular nonapical pacing on cardiac function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;00:1-20.
135. Kypta A, Steinwender C, Kammler J, Leisch F, Hoffman R. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal endocardial lead

implantation compared with standard apical pacing. *Europace*. 2008;10:574-79.

136. Dabrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Tybura S, Wilczek R, Staniewicz J, Zagodzón P, Faran A, Kozłowski D, Raczak G, Świątecka G. Serial analysis in patients with preserved left ventricular function and standard indications for permanent pacing randomized to right ventricular apical or septal outflow tract pacing. *Circ J*. 2009;73:1812-19.